

**Die Wahrnehmung und Verarbeitung chemosensorischer Stimuli
bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung**



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Diplom-Biologin Anna Lorenzen

Kiel 2016

Erstgutachterin: Prof. Dr. Manuela Dittmar

Zweitgutachter: Dr. Alexander Prehn-Kristensen

Tag der mündlichen Prüfung: 04.07.2016

Zum Druck genehmigt am: 04.07.2016

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen, die zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben meinen herzlichen Dank aussprechen:

Frau Prof. Dr. Dr. Lioba Baving sowie Frau Prof. Dr. Manuela Dittmar für die Bereitstellung der Rahmenbedingungen, die vielen hilfreichen Anregungen und die Betreuung meiner Promotion.

Herrn Dr. Alexander Prehn-Kristensen für die intensive Betreuung meiner Arbeit und die vielen aufbauenden Worte in Zeiten nicht enden wollender Verdünnungsreihen.

Herrn Dr. Christian D. Wiesner für die zahlreichen Unterstützungen in fachlicher und emotionaler Hinsicht.

Außerdem Dipl.-Phys. Stephan Wolff für den technischen Support bei den MRT-Messungen und die Engelsgeduld in schwierigen Situationen.

Deborah Scholz-Hehn für die nette Zusammenarbeit, den unermüdlichen Fleiß und Kuchen-Support.

Ganz herzlichen Dank auch an Petra Schneckenburger und Susanne Kell (die „guten Seelen“ der Arbeitsgruppe) für technische und moralische Unterstützung.

Vielen Dank auch an Prof. Dr. Thilo van Eimeren, Dr. Til-Ole Bergmann und Dipl.-Inf. Oliver Granert für die vielen hilfreichen Ratschläge zum Studiendesign und zur – Auswertung.

Herzlichen Dank an Renate Prellwitz fürs Korrekturlesen.

Mein tiefer Dank gilt meiner Familie. Danke für die offenen Ohren und Herzen in schweren Zeiten. Ihr seid die Besten. Danke Fredo für deine Liebe, Motivation und unerschöpfliche Geduld.

Zusammenfassung

Bei der Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) wird das Vorliegen einer sensorischen Modulationsstörung vermutet, welche sich unter anderem in einer Hypervigilanz gegenüber Umweltreizen äußert. Trotz Anzeichen einer sinnesübergreifenden Veränderung der sensorischen Wahrnehmung ist die olfaktorische bisher die einzige Sinnesmodalität, bei welcher eine Hypersensitivität bei ADHS festgestellt werden konnte.

In der vorliegenden Studie wurden aufgrund der Literaturlage bei ADHS funktionelle Veränderungen in den dopaminergen Regelkreisen der multimodalen Reizintegration vermutet. Diese sollten jedoch aufgrund der besonderen Eigenschaften des olfaktorischen Systems bei olfaktorischer Stimulation stärker ausgeprägt sein als bei trigeminaler. Zur Prüfung der Hypothese wurde erstmals die Geruchswahrnehmung bei ADHS mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) untersucht. Es wurden 15 medikamentennaive Jungen mit einer ADHS im Vergleich zu 16 gesunden Probanden getestet. Wie erwartet zeigte sich bei ADHS bei Stimulation mit einem rein olfaktorischen Geruchstoff eine Hyperaktivierung innerhalb des Salienz-Netzwerkes sowie eine verstärkte funktionelle Konnektivität des olfaktorischen Kortex zu diesem. Die veränderte Konnektivität bestand auch bei trigeminaler Stimulation, allerdings - wie vermutet - in geringerem Ausmaß. Es wurde spekuliert, dass bei ADHS in den Regelkreisen der multimodalen Reizintegration dopaminerge Dysregulationen und/oder reifungsbedingte Störungen der Top-Down gesteuerten Inhibitionsmechanismen zu einer Übersteuerung des Salienz-Netzwerkes führen. Eine resultierende überhöhte Salienz-Bewertung sensorischer Stimuli könnte die bei ADHS beschriebene Distraktibilität durch irrelevante Umweltreize erklären. Diese Überlegung konnte durch signifikante Korrelationen (über beide Gruppen) zwischen dem Grad der Unaufmerksamkeit und dem Ausmaß der Insula-Aktivierung sowie Konnektivität zum Salienz-Netzwerk untermauert werden. Die im Rahmen einer anderen Doktorarbeit erhobenen Werte zur olfaktorischen Detektionsschwelle sowie der Größe des Bulbus olfactorius (BO) zeigten ebenfalls einen statistischen Zusammenhang mit der Aktivierung im sowie der Konnektivität zum Salienz-Netzwerk. Es wurde vermutet, dass die Hypersensitivität gegenüber olfaktorischer Stimulation bei ADHS mit einer veränderten Reiz-Salienz-Bewertung erklärt werden kann und somit nicht peripher bedingt ist. Die Exklusivität der olfaktorischen Hypersensitivität könnte unter anderem mit der außergewöhnlichen Plastizität des primären olfaktorischen Kortex - dem BO - erklärt werden.

Summary

In ADHD a sensory modulation disorder might lead to hypervigilance towards different environmental stimuli. Despite indications of altered multimodal sensory processing, research was only able to demonstrate hypersensitivities in the olfactory domain so far. In the study conducted, it was assumed that children with ADHD would show abnormalities in dopaminergic circuits of sensory integration. Because of the specific features of olfactory processing, the functional alterations should be more pronounced in the olfactory than the trigeminal domain. As a novelty, the chemosensory processing of children with ADHD was tested by means of functional fMRI. In contrast to the 16 healthy controls, the tested 15 ADHD patients showed increased activation in the salience system as well as increased connectivity of olfactory cortex with these structures. As expected, this finding was much more pronounced in the olfactory than the trigeminal condition. It was assumed that dysregulations in dopaminergic circuits of multimodal integration and/or developmental abnormalities in top-down inhibition might lead to hyperactivity of the salience-network, resulting in an increased distractibility in ADHD. This was indicated through significant correlations between ADHD pathology scores and parameters of salience network functionality. Olfactory detection thresholds and olfactory bulb volumes (measured as part of another study) significantly correlated with these parameters, too. It was speculated that increased salience attribution towards sensory stimuli would lead to increased olfactory sensitivity in ADHD. The high plasticity of the olfactory bulb may be one reason for the exclusiveness of olfactory hypersensitivity.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	IV
Summary	V
1 Einleitung	13
2 Theoretischer Hintergrund	14
2.1 Die Aufmerksamkeits-/ Hyperaktivitätsstörung.....	14
2.1.1 Klassifikation	14
2.1.2 Komorbiditäten.....	16
2.1.3 Epidemiologie	17
2.1.4 Ätiopathogenese	17
2.1.5 Therapie.....	18
2.2 AHDS und sensorische Reizverarbeitung	21
2.3 Die Chemosensorik des Menschen	24
2.3.1 Das olfaktorische System	25
2.3.2 Das trigeminale System.....	29
2.3.3 Interaktion zwischen olfaktorischen und trigeminalen Reizen	30
2.4 ADHS und Geruchswahrnehmung: Literaturreview	30
2.5 Die funktionelle Magnetresonanztomografie.....	33
2.5.1 Physikalische Theorie	33
2.5.2 Bildentstehung.....	35
2.5.3 Das BOLD-Signal	36
2.5.5 Experimentelles Design.....	39
2.5.6 Zeitliche und räumliche Vorverarbeitung	40
2.5.7 Statistische Analyse.....	44
3 Fragestellung und Hypothesen.....	46
3.1 Fragestellung zur Validität des eingesetzten fMRT-Paradigmas	46
3.2 Haupthypothesen zur neuronalen Verarbeitung chemosensorischer Stimuli bei ADHS	47
4 Stichprobe und Methoden	50
4.1 Stichprobe	50
4.1.1 Rekrutierung und erste Selektion	50
4.1.2 Ein-und Ausschlusskriterien	50
4.1.3 Die finale Stichprobe.....	53
4.2 Methoden.....	55

4.2.1	Testmaterial zur Stichprobenselektion	55
4.2.2	Testmaterial zur Erhebung von Störvariablen	58
4.2.3	Die Apparatur	58
4.2.4	Die chemosensorischen Stimuli und Einstellung des Duft-Trägerluft- Verhältnisses	64
4.2.5	Stimulus-Darbietung	67
4.3	Ablauf der Untersuchungen.....	69
4.3.1	Diagnostik-Termin	69
4.3.2	fMRT-Messung	71
4.4	Die Vorverarbeitung des fMRT-Datensatzes	73
4.4.1	Konvertierungen der Rohdaten.....	73
4.4.2	Detektion von Bildartefakten	73
4.4.3	Manuelle Reorientierung	75
4.4.4	Die Bewegungskorrektur.....	75
4.4.5	Die Koregistrierung.....	75
4.4.6	Segmentierung und DARTEL-Normalisierung.....	75
4.4.7	Räumliche Glättung.....	76
4.4.8	First-Level-Statistik.....	77
4.5	Statistische Auswertung	81
4.5.1	Einstellung des Duft-Trägerluft-Verhältnisses.....	81
4.5.2	Subjektive Bewertung der Geruchsstoffe	82
4.5.3	fMRT- Daten	83
4.5.4	Zusammenhänge: Psychopathologie, Verhaltensdaten und neuronale Korrelate.....	87
5	Ergebnisse	90
5.1	Das Verhältnis zwischen Duft- und Trägerluft.....	90
5.2	Subjektive Bewertung der Stimuli.....	90
5.2.1	Bewertung der Intensität.....	91
5.2.2	Bewertung der Angenehmheit.....	93
5.2.3	Bewertung der Unangenehmheit	94
5.2.4	Bewertung der Bekanntheit	95
5.3	Ergebnisse des fMRT-Geruchparadigmas: Aktivierungen und PPI.....	96
5.3.1	Validität des chemosensorischen Paradigmas	96
5.3.2	Aktivierungen im Gruppenkontrast	114
5.3.3	PPI im Gruppenkontrast	118
5.3.4	Zusatzanalyse: PPI mit dem rechten Thalamus als Seed-Region unter der Bedingung Menthol.....	131
5.4	Zusammenhänge: Psychopathologie, Verhaltensdaten und neuronale Korrelate.....	133
5.4.1	Korrelationen zwischen den fMRT-Daten und der Psychopathologie	133

5.4.2	Korrelationen zwischen den fMRT-Daten, der Riechleistung und dem BO	136
6	Diskussion	140
6.1	Validität des chemosensorischen fMRT-Paradigmas.....	140
6.1.1	Chemosensorische Stimuli vs. Reinluft.....	140
6.1.2	Reinluft vs. Chemosensorische Stimuli.....	143
6.1.3	Zusammenfassung und Fazit zur Validität des fMRT-Paradigmas.....	144
6.2	Diskussion der Haupthypothesen zur neuronalen Verarbeitung chemosensorischer Stimuli bei ADHS	144
6.2.1	Ergebnisbeschreibung der Aktivierungen sowie PPI im Gruppenkontrast	144
6.2.2	ADHS und Reizintegration	149
6.3	Limitationen und Ausblick.....	162
7	Literaturverzeichnis.....	165
8	Anhang	185

Abkürzungen

ACC	anterior cingulate cortex
ADHS	Aufmerksamkeits-Hyperaktivitätsstörung
ANOVA	analysis of variance
AON	anteriorer olfaktorischer Nukleus
AV	abhängige Variable
BO	Bulbus olfactorius
BOLD	blood oxygen level dependent
CBCL	Child Behavior Checklist
CD	conduct disorder
CFT	Culture Fair Intelligence Test
CO₂	Kohlenstoffdioxid
DAN	Dorsales Aufmerksamkeits-Netzwerk
DARTEL	diffeomorphic anatomical registration through exponential lie algebra
DAT1	Dopamintransporter
dHb	deoxygeniertes Hämoglobin
DIKJ	Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche
DMN	default mode network
DRD	Dopaminrezeptor
DRIVE	driven equilibrium radiofrequency reset pulse
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EPI	echo-planar imaging
FDR	false discovery rate
FWE	family wise error
FHWM	full width at half maximum
fNIRS	functional near-infrared spectroscopy
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
FOV	field of view
fPIR	frontaler piriformer Kortex
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
G. ang	Gyrus angularis
G. post	Gyrus postzentralis
G. prä	Gyrus präzentralis
HAWIK	Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder
HF	high frequency
Hippo	Hippokampus
HRF	hemodynamic response function
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IQ	Intelligenzquotient
ISI	Interstimulus-Intervall
ITI	Intertrial-Intervall
K	Clustergröße

K-SADS-PL	Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version
MFG	mittlerer Gyrus frontalis
MPH	Methylphenidat
NC	normally closed
NO	normally open
ODD	oppositional defiant disorder
OFC	Orbitofrontalkortex
PEA	Phenylethly Alkohol
PET	Positronen-Emission-Tomografie
PDS	pubertal developmental scale
PIR	Piriformer Kortex
PPI	psychophysiological interaction
PTFE	Polytetrafluorethen
ROI	region of interest
SMA	supplementär motorisches Areal
SMG	Gyrus supramarginalis
SN	Substantia nigra
SOR	sensory overresponsivity
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SVZ	subventrikuläre Zone
TD	tatile defensiveness

TE	time of echo
TPJ	temporo-parietale junktion
tPIR	temporaler piriformer Kortex
TPM	tissue probability map
TR	time of repetition
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
UV	unabhängige Variable
VAN	ventrales Aufmerksamkeits-Netzwerk
VTa	ventrales tegmentales Areal
ZIP	Zentrum für integrative Psychiatrie
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Der Geruchssinn ist evolutionär gesehen der älteste aller Sinne und weist darüber hinaus eine Reihe von Besonderheiten auf, welche ihn von den anderen Sinnesmodalitäten abgrenzt. Für die Neuropsychiatrie gewinnt er zunehmend an Bedeutung. So gilt das Auftreten von Riechstörungen als eines der ersten Zeichen einer neurodegenerativen Erkrankung und als Begleitsymptom einer Major Depression. Bei Parkinson wird Riechleistung bereits als diagnostischer Biomarker zur Früherkennung eingesetzt und dopaminerge Dysregulationen als Ursache sowohl der Erkrankung als auch der gestörten Geruchswahrnehmung vermutet.

Die Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine weit verbreitete Störung mit Beginn im Kindes- und Jugendalter und geht mit einem erheblichen Leidensdruck einher. Wie bei Parkinson wird auch diese Störung vor allem mit einer Pathologie des dopaminergen Systems in Verbindung gebracht. Neben einer Vielzahl von Erkenntnissen betreffend des Exekutiv- und Belohnungssystems bei ADHS, gibt es in der aktuellen Forschungsliteratur zunehmend Hinweise auf das Vorliegen einer sensorischen Modulationsstörung. Diese äußert sich unter anderem in einer Hypervigilanz gegenüber Umweltreizen und, wie es Betroffene beschreiben, einer „Überflutung“ mit Reizeindrücken, welche vermutlich zu einer erhöhten Ablenkbarkeit durch redundante sensorische Information führt. Die Erforschung der sensorischen Wahrnehmung bei ADHS steht noch relativ am Anfang und basiert bisher vor allem auf Elternfragebögen und nur wenigen physiologischen Studien. Romanos und Kollegen konnten als erste eine erhöhte Geruchssensitivität bei ADHS nachweisen- und zwar gegenüber einem rein olfaktorischen Geruchsstoff. Bisher ist jedoch nicht klar, ob diese Veränderungen peripher oder zentral bedingt sind.

In der vorliegenden Studie wird zum ersten Mal die chemosensorische Reizverarbeitung bei ADHS mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) untersucht. Diese Methode ist bei pädiatrischen Studienteilnehmern gut geeignet, da sie als nicht-invasiv gilt. Es soll die Frage geklärt werden, ob bei Kindern mit einer ADHS Veränderungen in der kortikalen/subkortikalen Verarbeitung von chemosensorischen Stimuli vorliegen. Die neuronalen Aktivierungen sowie die Konnektivität des olfaktorischen Kortex werden sowohl bei olfaktorischer als auch bei trigeminaler Stimulation betrachtet. Die Ergebnisse könnten nicht nur einen Einblick speziell in die Geruchswahrnehmung bei ADHS geben, sondern einen Hinweis auf grundlegende Unterschiede in der sensorischen Reizverarbeitung im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen liefern.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Die Aufmerksamkeits-/ Hyperaktivitätsstörung

Die ADHS ist eine der häufigsten neuropsychiatrischen Erkrankungen, beginnend im Kindes- und Jugendalter und manifestiert sich bis ins Erwachsenenalter hinein. Die Kernsymptome sind mangelnde Konzentrationsfähigkeit, motorische Unruhe und mangelnde Impulskontrolle. Die Störung wird vor allem mit einer Dysregulation des Dopaminhaushaltes assoziiert (Faraone et al., 2001; Spencer et al., 2013). Der durch die Störung ausgelöste Leidensdruck zeigt sich in mannigfaltiger Weise: Probleme in der Schule, der beruflichen Laufbahn sowie im sozialen Umfeld. Häufig führt die Erkrankung trotz normaler intellektueller Fähigkeit zu geringer beruflicher Qualifikation, Arbeitslosigkeit und erhöhter Straffälligkeit (Renner et al., 2008). Die Diagnostik der ADHS basiert auf indirekten, subjektiven Verfahren mittels Fremdbeurteilung. Die Rate an Falschdiagnosen wird auf 10 - 30% geschätzt (Hart et al., 2014). Bis dato konnten noch keine zuverlässigen, biologischen Marker für diese Erkrankung entwickelt werden.

2.1.1 Klassifikation

Der Diagnostik stehen zwei Klassifikationsschemata zur Verfügung: zum einen der ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision) der World Health Organization, zum anderen der DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th revision) der American Psychiatric Association. Die fünfte Auflage des DSM erschien erst im Jahre 2013 und wurde in der vorliegenden Studie noch nicht als Grundlage zur Diagnostik verwendet. Im Gegensatz zum DSM-IV wird die ADHS hier als Entwicklungsstörung eingestuft und das verlangte Erstmanifestationsalter von sieben auf 12 Jahre gehoben. Die Kernsymptomatik wird jedoch beibehalten. Laut DSM-IV müssen für eine ADHS-Diagnose des vorwiegend unaufmerksamen Typus mindestens sechs der Symptome von Unaufmerksamkeit, jedoch weniger als sechs der Symptome von Hyperaktivität/Impulsivität beständig in den letzten sechs Monaten aufgetreten sein:

1. beachtet häufig Einzelheiten nicht oder macht Flüchtigkeitsfehler,
2. hat oft Schwierigkeiten, längere Zeit die Aufmerksamkeit bei Aufgaben oder beim Spielen aufrechtzuerhalten,
3. scheint häufig nicht zuzuhören, wenn andere ihn/ sie ansprechen,

4. führt häufig Anweisungen anderer nicht vollständig durch und kann Schularbeiten, oder andere Arbeiten nicht zu Ende bringen (nicht aufgrund oppositionellen Verhaltens),
5. hat häufig Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren,
6. vermeidet häufig, hat eine Abneigung gegen oder beschäftigt sich nur widerwillig mit Aufgaben, die länger andauernde geistige Anstrengungen erfordern,
7. verliert häufig Gegenstände, die er/ sie für Aufgaben oder Aktivitäten benötigt (zum Beispiel Spielsachen, Hausaufgabenhefte, Stifte, etc.),
8. lässt sich durch äußere Reize leicht ablenken,
9. ist bei Alltagstätigkeiten häufig vergesslich.

Für die Diagnose des vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Typus müssen mindestens sechs der Symptome von Hyperaktivität/Impulsivität, jedoch weniger als sechs der Symptome von Unaufmerksamkeit beständig in den letzten sechs Monaten aufgetreten sein:

1. Zappelt häufig mit Händen oder Füßen oder rutscht auf dem Stuhl herum,
2. steht häufig in der Klasse und anderen Situationen auf, in denen Sitzenbleiben erwartet wird,
3. läuft häufig herum oder klettert exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist,
4. hat häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen,
5. ist häufig "auf Achse" oder handelt oftmals, als wäre er/ sie "getrieben",
6. redet häufig übermäßig viel,
7. platzt häufig mit den Antworten heraus, bevor die Frage zu Ende gestellt ist,
8. kann nur schwer warten, bis er/ sie an der Reihe ist,
9. unterbricht und stört andere häufig (platzt zum Beispiel in Gespräche oder Spiele anderer hinein).

Für die Diagnose des Mischtypus müssen sowohl sechs Kriterien des vorwiegend unaufmerksamen Typus als auch des vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Typus erfüllt sein. Die Beeinträchtigungen durch diese Symptome müssen sich in mindestens zwei Lebensbereichen finden (zum Beispiel Schule und zu Hause) und nicht ausschließlich im Rahmen einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung, Schizophrenie oder psychotischen Störung auftreten. Die Störungen dürfen darüber hinaus nicht durch zum Beispiel eine affektive Störung besser erklärt werden. Siehe Tabelle 2.1 zur Übersicht über die DSM-Diagnosetypen.

Tabelle 2.1: ADHS-Subtypen nach DSM-IV

314.01 Mischtypus Aufmerksamkeitsstörung mit Hyperaktivität/Impulsivität
314.00 Vorwiegend unaufmerksamer Typus Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität/Impulsivität
314.01 Vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Typus Hyperaktivität/Impulsivität ohne Aufmerksamkeitsstörung

2.1.2 Komorbiditäten

Bei zwei Drittel der Kinder mit einer diagnostizierten ADHS liegen zusätzliche Komorbiditäten vor. Die häufigste Komorbidität ist die Störung des Sozialverhaltens mit oppositionell-aufsässigem Verhalten (engl. oppositional defiant disorder, im Folgenden mit ODD abgekürzt), welche in 50% der ADHS-Fälle auftritt sowie die Störung des Sozialverhaltens (engl. conduct disorder, im Folgenden mit CD abgekürzt) in bis zu 20% der Fälle (McBurnett & Pfiffner, 2009). Symptome der CD sind aggressive Verhaltensweisen gegenüber Menschen, Tieren und fremden Eigentum (American Psychiatric Association, 1996). Allerdings bestehen auch häufig internalisierende Störungen wie Depression (10 - 40%) oder Angst (20 - 35%) (Lane, Reynolds & Thacker, 2010; Lehmkuhl, Krone & Tannock, 1994). Weitere Komorbiditäten sind Enuresis oder Tic-Störungen (Baeyens et al., 2005; Freeman, 2007). Psychiatrische Komorbiditäten machen ADHS zu einer sehr heterogenen Störung mit jeweils unterschiedlichen zugrunde liegenden Ätiologien (Matthews, Nigg & Fair, 2014).

2.1.3 Epidemiologie

In einem systematischen Review schätzten Polanczyk und Kollegen (2007) die weltweite ADHS- Prävalenz der Jahre 1978 bis 2005. Es ergab sich eine Rate von 5,29%. Abhängig vom diagnostischen Instrument und dem Klassifikationssystem schwanken die Prävalenzraten allerdings zwischen 1,8 und 8,4% (Hässler & Thome, 2012). Der hyperaktiv-impulsive Typus stellt mit 52% die häufigste ADHS-Diagnose im Vorschulalter dar, dieser Anteil sinkt jedoch stetig auf 14% im Erwachsenenalter. Im Vorschul- und Grundschulalter fallen 25 - 29% aller ADHS-Diagnosen auf den gemischten Typus, mit ebenfalls sinkender Tendenz bis zum Erwachsenenalter. Im Kontrast hierzu stellt der Unaufmerksame den häufigsten Typus des Erwachsenenalters dar (mit 47% aller ADHS-Diagnosen). Im Jugendalter ist er mit 72% vertreten (in dieser Zeit werden Konzentrationsprobleme zunehmend schulisch relevant) (Willcutt, 2012).

ADHS tritt im Geschlechterverhältnis 3:1 auf (populations-basierte Studien), mit höherer Prävalenz bei Jungen als Mädchen. Klinisch-basierte Studien zeigen ein Ungleichgewicht von bis zu 9:1 auf (Skogli et al., 2013). Bei Mädchen dominiert der unaufmerksame Typus, welcher sich seltener klinisch manifestiert und seltener mit Komorbiditäten wie ODD/CD einhergeht - ein Grund, warum die Diagnosehäufigkeit bei Mädchen geringer ist (Spencer, Biederman, & Mick, 2007). Ein tatsächlich bestehender Geschlechtsunterschied könnte entscheidende Hinweise auf die Ätiologie der Erkrankung liefern, leider fehlt es an aussagekräftigen Studien weiblicher ADHS. In einer aktuellen Studie (Arnett et al., 2015) wird von einem validen Geschlechtereffekt ausgegangen.

2.1.4 Ätiopathogenese

Die Pathogenese der ADHS ist multifaktoriell, wobei vor allem genetische Ursachen vorliegen, aber wohl auch Umweltfaktoren in Interaktion zur Ausprägung der Störung beitragen können (Schachar, 2014). Die Komplexität der vermuteten pathologischen Substrate reflektiert die symptomatische Heterogenität und Vielfalt an Komorbiditäten bei ADHS (Sergeant et al., 2003).

Die Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung ist durch eine hohe Heritabilitätsrate gekennzeichnet, was anhand von Zwillings-, Familien- und Adoptionsstudien belegt wurde. Die Heritabilität wird auf mindestens 75% bis 91% geschätzt (Faraone & Mick, 2010; Spencer et al., 2013; Thapar & Stergiakouli, 2008). Verwandte ersten Grades von ADHS-

Patienten haben ein Risiko von 15 - 60% ebenfalls an dieser Störung zu leiden (Akutagawa-Martins et al., 2013). Die genetische Ätiologie von ADHS wurde vor allem anhand von genomweiten Screenings sowie Kandidaten-Gen-Studien analysiert. Hierbei scheint ein komplexes Muster an Mutationen im monoaminergen Transmittersysteme der Katecholamine sowie des Serotonins an der Entstehung der ADHS-typischen zerebralen Funktionsstörungen beteiligt zu sein. Die Assoziation einzelner Gene mit ADHS ist nur schwach und nur die Wechselwirkung mehrerer Genvarianten sowie deren Interaktion mit Umweltfaktoren führen zur extremen Ausprägung einer Verhaltensdimension (Döpfner, Frölich & Lehmkuhl, 2012). Die Risikoallele umfassen DRD4, DRD5, DAT, DBH, 5-HTT, HTR1b sowie SNAP-25 (Faraone & Mick, 2010; Tripp & Wickens, 2009) - allesamt Modulatoren der dopaminergen und serotonergen Signalwege. Den stärksten Einfluss bei der Ausprägung einer ADHS hat vermutlich eine Dysregulation im dopaminergen System (Swanson et al., 2007; Tripp & Wickens, 2009). Die stabilste und am häufigsten untersuchte Assoziation wurde mit dem Dopaminrezeptor DRD4 und dem DAT1 gefunden (Durstun, 2010; Volkow et al., 2009). Neumann und Kollegen (2007) fanden außerdem eine Interaktion zwischen diesen beiden Genen und mütterlichem Nikotinabusus. Die Dopamindefizit-Hypothese wird durch die Tatsache unterstützt, dass Methylphenidat (MPH) eine wirksame Therapie gegen die ADHS-typischen Symptome darstellt. MPH blockiert über 50% der DAT und erhöht somit die extrazelluläre Dopamin-Verfügbarkeit (Volkow et al., 1998).

2.1.5 Therapie

Um die spätere Prognose zu verbessern, werden früh einsetzende Therapiemaßnahmen empfohlen. Dies kann zum Beispiel in Form einer Psychoedukation des sozialen Umfelds, einer Verhaltenstherapie und/oder medikamentös erfolgen (Montoya, Colom & Ferrin, 2011; Sharma & Couture, 2014). Ein Ineinandergreifen aller Instrumente, d.h. ein multimodaler Therapieansatz ist hier am erfolgversprechendsten. Eine ausschließliche Pharmakotherapie wird nach europäischen und deutschen Therapierichtlinien nicht empfohlen. Die medikamentöse Behandlung erfolgt entweder mit einem Psychostimulanz wie MPH oder einem Nicht-Stimulanz wie Atomoxetin. Andere Präparate werden nur in Ausnahmefällen verschrieben. Die Medikamenten-Therapie bei ADHS ist in den meisten Fällen wirksam, birgt jedoch auch Nachteile. Zu den regelmäßigen Nebenwirkungen zählen Schlafstörungen, Appetitlosigkeit und Wachstumsstörungen (Sonuga-Barke et al., 2013).

Methylphenidat, welches der in Deutschland am meisten verordnete Wirkstoff bei ADHS ist, wirkt vor allem durch die Blockade des DAT1 und somit über eine Wiederaufnahmehemmung durch Steigerung der extrazellulären Dopaminverfügbarkeit. Atomoxetin erhöht ebenfalls die Verfügbarkeit von Dopamin und Noradrenalin im Präfrontalkortex, jedoch nicht, wie MPH, im Striatum und birgt daher ein niedrigeres Suchtpotential (Sharma & Couture, 2014). Rubia und Kollegen (2009) zeigten, dass MPH die verminderte funktionelle Konnektivität des fronto-striatalen Regelkreises bei ADHS normalisiert.

2.1.6 Neurobiologische Korrelate

Neuropsychologie

Kinder und Jugendliche mit einer ADHS zeigen in einer Reihe neuropsychologischer Aufgaben eine signifikant schlechtere Performanz als gesunde Kinder. Diese Defizite manifestieren sich hauptsächlich in drei Domänen: Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen sowie Motivation (Matthews et al., 2014; Swanson et al., 2007). Die Inhibition als einer der Kernfunktionen der Exekutive (auch kognitive Kontrolle genannt) umfasst zum einen die Interferenzkontrolle und zum anderen die Selbstregulation (Diamond, 2013). Interferenzkontrolle ermöglicht auf perzeptueller Ebene das willentliche Ausblenden von salienten Umgebungsreizen und somit die selektive Aufmerksamkeit. Die Selbstregulation ermöglicht die zielorientierte Steuerung von Emotionen und Gedanken sowie eine situationsadäquate Reaktionshemmung (Diamond, 2013; Niendam et al., 2012). Reaktionshemmung und Interferenzkontrolle stellen zwei fundamentale Aspekte der kognitiven Kontrolle dar, welche ein Individuum zu flexiblem, zielgerichtetem Agieren befähigt und bei ADHS als defizitär nachgewiesen wurde (Durstun, de Zeeuw, & Staal, 2009; Vaidya et al., 2005).

Die deutlichsten Befunde bei ADHS gibt es zur defizitären selektiven Aufmerksamkeit und Reaktionshemmung (Booth et al., 2005). In einer bis dato größten populationsbasierten Studie zeigten Crosbie und Kollegen (2013), dass bei ADHS ein starker Zusammenhang zwischen der Stärke der Symptomatik und verminderter Reaktionshemmung sowie verlängerter und breiterer Varianz in den Antwortlatenzen besteht. Dieser Zusammenhang bestand für beide Geschlechter sowie für den unaufmerksamen und gemischten ADHS-Typus. Verhaltensstudien deuten außerdem daraufhin, dass bei ADHS sowohl Störungen des verbalen als auch des räumlich-visuellen Arbeitsgedächtnisses vorliegen (Dowson et al.,

2004; Lui & Tannock, 2007). Defizite im Arbeitsgedächtnis betreffen wohl alle ADHS-Subtypen gleichermaßen (Schweitzer, Hanford & Medoff, 2006).

Defizitäre Inhibitionsmechanismen stehen im Verdacht, nicht nur eine der Hauptkomponenten der ADHS-Symptomatik, sondern das Grunddefizit zu sein, welches zur Störung von Exekutive und Aufmerksamkeit durch Interferenz führt (Barkley, 1997; Booth et al., 2005).

Bei Kindern und Erwachsenen mit ADHS finden sich außerdem Veränderungen in Motivation und dem Ansprechen auf Belohnungsreize (Volkow et al., 2009). Neben der mangelnden Inhibitionskontrolle kann ADHS somit auch als motivationale Störung aufgefasst werden, bei welcher die Patienten Aversion gegenüber Belohnungsaufschub und veränderte Sensitivität gegenüber positiven Verstärkern zeigen (Luman, Oosterlaan & Sergeant, 2005). Die Ursache hierfür wird im dopaminergen System vermutet. Der vom ventralen tegmental Areal (VTA) zum Nucleus accumbens projizierende dopaminerge Regelkreis spielt eine kritische Rolle im Belohnungssystem und wurde mit Störungen der Motivation und der Belohnungsverarbeitung bei ADHS assoziiert (Volkow et al., 2009). Plichta und Kollegen (2009) konnten bei ADHS Hypoaktivierungen im ventralen Striatum – einem dopaminergen Kerngebiet des Belohnungssystems - bei verzögerter, aber auch sofortiger Belohnung nachweisen. Hyperaktivierungen fanden sich im Nucleus Caudatus und der Amygdala bei verzögerter Belohnung, was mit der Aversion gegenüber Belohnungsaufschub assoziiert wurde.

Neuroanatomie und Bildgebung

Bildgebende Studien postulieren bei ADHS neuronale Veränderungen auf funktioneller (Aktivierung und Konnektivität) und struktureller Ebene. Matthews, Nigg und Fair (2014) resümierten in ihrem Review den aktuellen Wissenstand zur Neuropathologie bei ADHS. Demnach findet sich eine atypische Entwicklung in wichtigen Strukturen der kognitiven Kontrolle (frontostriatale Strukturen, Präfrontalkortex, parietaler Kortex, ACC). Die normale Reifung der Regelkreise kognitiver Kontrolle gewährleistet die Inhibition redundanter Reize (exogen wie endogen) und ermöglicht so den Übergang von Stimulus-gesteuertem zu mehr Ziel-orientiertem Handeln und zur Selbstregulation (Diamond, 2013; Matthews, Nigg & Fair, 2014). Wichtige Komponente der kognitiven Kontrolle ist der von dopaminerger Integrität abhängige frontostriatale Regelkreis, dessen Dysfunktion gut bei ADHS untersucht ist (Durstun, 2003; Schneider et al., 2010). Es wurde außerdem eine

allgemeine Reifungsverzögerung des Großhirns festgestellt, welche allerdings besonders stark im Präfrontalkortex sowie Temporallappen hervortrat - beides Teile des heteromodalen Kortex zur Integration sensorischer Information und Verhaltenssteuerung (Shaw et al., 2007). Durston und Kollegen (2005) belegten eine Assoziation zwischen Mutationen des DAT1 und DRD4 und Volumenreduktionen im Caudatus sowie der grauen Substanz des Präfrontalkortex.

Es findet sich bei ADHS verringerte funktionelle Konnektivität zwischen den großen intrinsischen Netzwerken. Hierzu zählen das Ruhe-Netzwerk (engl. default mode network, im Folgenden DMN abgekürzt), die zentrale Exekutive sowie das Salienz-Netzwerk. Bush (2011) sowie Castellanos und Kollegen (2008) postulieren eine defizitäre Regulation des DMN (Precuneus, posteriores Cingulum, ventromedialer Präfrontalkortex). Als eine Art Schalter zwischen der Exekutive und dem DMN wird das multimodale Salienz-Netzwerk betrachtet, durch welches sensorische Stimuli in ihrer Relevanz bewertet und gegebenenfalls der Exekutive und somit tieferer Bearbeitung zugänglich gemacht werden (bei gleichzeitiger Deaktivierung des sonst interferierendem DMN) (Sridharan, Levitin & Menon, 2008; Uddin, 2015). Die beiden Hauptstrukturen sind die Insula sowie der ACC (Sridharan et al., 2008). Beide Hirnregionen sind bei ADHS strukturell und funktionell sowie in ihrer Konnektivität zueinander verändert (Lopez-Larson et al., 2012; Schneider et al., 2010; Yu, 2013; Ji et al., 2014). Eine Disbalance innerhalb des von dopaminergem Kontrolle abhängigen Regelkreises zwischen Salienz-Netzwerk, dem DMN und der Exekutive könnte die hohe Ablenkbarkeit durch irrelevante Umweltreize bei ADHS erklären (Aboitiz et al., 2014; Uddin et al., 2008).

Neben diesen Strukturen der Top-Down Kontrolle gibt es zahlreiche Hinweise auf Veränderungen in dopaminergen Regelkreisen der Steuerung von Motivation und Affekt. Diese betreffen vor allem limbische Strukturen wie die Amygdala, das Striatum, oder den Nucleus accumbens (Matthews et al., 2014; Volkow et al., 2009).

2.2 AHDS und sensorische Reizverarbeitung

Ein häufig beschriebenes Problem bei Kindern aber auch Erwachsenen mit ADHS, ist ihre Ablenkbarkeit durch irrelevante Umweltreize, bzw. das Unvermögen, diese situationsadäquat zu unterdrücken. Viele Patienten beschreiben das Gefühl, von sensorischen Stimuli überflutet zu werden (Micoulaud-Franchi et al., 2015). Vermutet wird

das Vorliegen einer sensorischen Modulationsstörung¹ (Yochman, Parush & Ornoy, 2004). In der Literatur finden sich zahlreiche Alltagsbeschreibungen, basierend auf Eltern- und Lehrerbeurteilungen, doch nur wenige systematisch-experimentelle Studien zur sensorischen Verarbeitung bei ADHS. Ghanizadeh und Kollegen (2011) fassten die Datenlage in einem Review zusammen und resümierten, dass Probleme der sensorischen Verarbeitung bei ADHS signifikant häufiger auftreten als bei gesunden Kontrollprobanden. Es wurden Veränderungen der sensorischen Modulation in fast allen Sinnesmodalitäten festgestellt, was in den meisten Studien mittels Sensory Profile (Dunn et al., 1999: Elternfragebogen zur Erfassung der Reizreaktion auf alltägliche sensorische Stimuli zum Beispiel: „Always touching people and objects“, „Shows a strong preference for certain smells“) erfasst wurde. So stellten Yochmann und Kollegen (2004) sowie Dunn und Bennett (2002) fest, dass Kinder mit einer ADHS im Kontrast zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant abweichende Werte auf den Skalen sensorische Verarbeitung, Modulation sowie emotionale Reaktion aufwiesen. In der Studie von Yochmann und Kollegen (2004) fand sich außerdem bei den Kindern mit ADHS eine Korrelation zwischen dem Grad abnormer sensorischer Verarbeitung und dem Ausmaß der Hyperaktivität. In einer Studie von Mangeot und Kollegen (2001) korrelierten die CBCL-Skalen aggressives Verhalten und Delinquenz mit dem Ausmaß des Sensation Seeking (bemessen anhand des Sensory Profile). In der ADHS-Stichprobe von Lane und Kollegen (2010) wiesen 46% eine sensorischen Überempfindlichkeit/Überreaktivität (engl. sensory overresponsivity, im Folgenden SOR abgekürzt) auf, dem Haupttyp der sensorischen Modulationsstörung (Micoulaud-Franchi et al., 2015). Sowohl bei ADHS als auch bei den gesunden Probanden zeigte sich außerdem ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von SOR und einer Angststörung. Aus der SOR resultierende Verhaltensweisen wie Hypervigilanz gegenüber Umweltreizen, Sensation-Seeking oder Vermeidungsverhalten können auch typischerweise bei ADHS, vor allem beim hyperaktiven-impulsiven Typus beobachtet werden (Lane et al., 2010).

Parush und Kollegen (2007) untersuchten speziell die somatosensorische Reizverarbeitung bei ADHS. Bei 69% der Kinder mit einer ADHS bestand eine SOR in Form einer taktilen

¹ Bei einer **sensorischen Modulationsstörung** kommt es zu veränderter Reizbewertung bzw. Reizreaktion auf Ebene des Zentralnervensystems (ZNS) (Miller et al., 2007; Parush et al., 2007). Betroffene können ihre Reizreaktion nicht der Intensität oder Bedeutung des Reizes anpassen. Unterformen dieser Modulationsstörung sind die sogenannte „Sensory Overresponsivity“ (SOR), die „Sensory Underresponsivity“ und das „Sensation Seeking“ (Miller et al., 2007), wobei Sensation Seeking als eigenständige Kategorie fragwürdig ist, da sie sowohl bei Patienten mit Under- sowie Overresponsivity vorkommt und eher als Kompensationsmechanismus gesehen werden kann (Reynolds & Lane, 2008a). Die SOR und das Sensation Seeking können klinisch mit Kernsymptomen der ADHS wie Defiziten der Aufmerksamkeit oder mit Impulsivität in Verbindung gebracht werden, wobei der zugrunde liegende Mechanismus noch unklar ist (Lane et al., 2010).

Überempfindlichkeit (engl. tactile defensiveness, im Folgenden TD abgekürzt), was durch Verhaltensbeobachtung bei taktiler Stimulation (Reaktivitäts-Score) sowie Elternratings diagnostiziert wurde. Diese Gruppe unterschied sich außerdem signifikant von der Gruppe mit ADHS ohne Hypersensitivität und gesunden Probanden in der Amplitude zentraler, somatosensorisch evozierter Hirnpotentiale. Dies wurde von den Autoren als Defizit in kortikalen Inhibitionsmechanismen gedeutet. Die Amplitude der gemessenen Potentiale korrelierte hierbei mit den Scores beider Diagnostikinstrumente (Verhaltensbeobachtung und Eltern-Rating). Basierend auf ihren Ergebnissen, schlugen Parush und Kollegen (2007) die SOR als moderierende Variable bei der Einteilung der ADHS nach Subtypen vor. Es wurden außerdem Anzeichen einer verringerten Schmerzschwelle gefunden: In einer Studie von Treister und Kollegen (2015) wurde die Zeit gemessen, bis erwachsene ADHS-Patienten beim Eintauchen der Hände in ein stetig kälter werdendes Eiswasser-Bad angaben, Schmerz zu empfinden. Unmedizierte Patienten zeigten hierbei signifikant kürzere Reaktionszeiten als gesunde Probanden. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich hierbei schlichtweg um impulsiveres Verhalten und vorschnelle Antwortgabe handelte. Auch auf auditiver Ebene gibt es Veränderungen bei ADHS. Komorbidität mit ODD scheint ein Risikofaktor für auditive Hyporesponsivität zu sein, wohingegen eine komorbide Angststörung die Ausprägung einer Hypersensitivität begünstigt (Ghanizadeh, 2009). Dieser Befund basierte jedoch lediglich auf Elternbefragungen bezüglich der kindlichen Reaktivität gegenüber Alltagsgeräuschen.

Die Fähigkeit, sensorische Reizreaktion zentral zu inhibieren, kann mittels ereigniskorrelierter Potentiale gemessen werden. Die sogenannte Präpulsinhibition als eines der elektrophysiologischen Korrelate des sensorischen Gatings² scheint im Gegensatz zu Schizophrenie bei ADHS nicht betroffen zu sein (Feifel, Minassian & Perry, 2009). Holstein und Kollegen (2013) fanden jedoch eine verminderte P50-Suppression bei ADHS als Ausdruck gestörter zentraler Inhibitionsmechanismen bzw. der Unfähigkeit, redundante Stimuli auszufiltern. Davies und Kollegen (2009) beobachteten einen Zusammenhang zwischen Defiziten im sensorischen Gating und dem Vorliegen einer sensorischen

² Das sensorische Gating ist die Fähigkeit, irrelevante Stimuli auszublenden bzw. abzuschwächen und somit selektiv die Sensitivität für sensorische Stimuli zu regulieren (Davies et al., 2009). Der Filtermechanismus auf der Ebene des Pulvinar (Thalamus) - hier wird in Abwägung zwischen der bottom-up Reizsalienz und den Ziel-orientierten top-down Signalen entschieden, welche Stimuli verstärkt bzw. inhibiert werden (Purushothaman et al., 2012). Das sensorische Gating wird ferner vermittelt über den Präfrontalkortex, Hippokampus und die dopaminergen Neurone des Mittelhirns (Davies et al., 2009).

Modulationsstörung. In einer aktuellen Studie von Micoulaud-Franchi (2015) wurden Defizite im sensorischen Gating als Kernsymptomatik eines erwachsenen ADHS-Kollektivs postuliert.

2.3 Die Chemosensorik des Menschen

Der Geruchssinn ist evolutionär gesehen der älteste aller Sinne und weist darüber hinaus eine Reihe von Besonderheiten auf, welche ihn von den anderen Sinnesmodalitäten abgrenzen. Für die Neuropsychiatrie gewinnt er zunehmend an Bedeutung. So gilt das Auftreten von Riechstörungen als eines der ersten Zeichen einer neurodegenerativen Erkrankung (Doty, 2012) und als Begleitsymptom einer Major Depression (Pause et al., 2001). Chemosensorische Reize vermögen unmittelbar den affektiven Zustand eines Menschen zu beeinflussen (Kirk-Smith, Van Toller & Dodd, 1983) und stellen starke, kontextuelle Auslösereize für verschiedene Arten von Gedächtnisinhalten dar (Rasch et al., 2007; Willander & Larsson, 2006). Dieser Umstand spiegelt sich in der besonderen Neuroanatomie wieder: Anders als andere Sinnesreize kann olfaktorische Geruchsinformation direkt, d.h. ohne Umweg über den Thalamus dem BO und Neokortex und limbischen System zugeführt werden (Shepherd, 2005; Wiemers, Sauvage & Wolf, 2014). Das olfaktorische System verfügt außerdem über eine herausragende Fähigkeit zur funktionellen Neuroplastizität. So variiert das Volumen des BO als Funktion der individuellen Riechfähigkeit (Huart, Rombaux & Hummel, 2013) und Neurone des BO sowie die Riechzellen des Neuroepitheliums unterstehen einer lebenslangen Neurogenese.

Obwohl der Geruchssinn phylogenetisch der älteste aller Sinne ist, so stellt er sich alles andere als primitiv dar. Die Komplexität der Geruchskodierung stellt die Wissenschaft bis heute vor eine große Herausforderung. Im Gegensatz zu anderen Sinnen ist der Geruchssinn noch relativ schlecht erforscht. Dies mag zum Teil auch an der schwierigen Stimulus-Applikation liegen. Anders als zum Beispiel visuelle Reize sind die auf flüchtigen Molekülen basierenden Gerüche nur schwer in replizierbarer Weise darzubieten.

Geruchs- und Geschmacksinn werden zur chemosensorisch exterozeptiven Wahrnehmung zusammengefasst. Im Folgenden wird nur der Geruchssinn beschrieben, da lediglich dieser Gegenstand der vorliegenden Studie ist. Der Geruchssinn umfasst sowohl die Wahrnehmung und Verarbeitung olfaktorischer, bimodaler und trigeminaler Reize.

Bis heute gibt es widersprüchliche Ansichten zur neuroanatomischen Kategorisierung des BO und assoziierter Strukturen. Aufgrund der Tatsache, dass der BO als Paläokortex Teil des Telenzephalons ist, sollte er als primärer olfaktorischer Kortex definiert werden (Albrecht & Wiesmann, 2006). Der traditionell als primär olfaktorisch bezeichnete PIR ist strukturell sowie funktionell eher einem Assoziationsareal zuzuordnen (Johnson et al., 2000). Im Folgenden werden daher die dem BO direkt assoziierten Strukturen, wie der PIR oder der AON, als sekundärer olfaktorischer Kortex bezeichnet.

2.3.1 Das olfaktorische System

Geruchsmoleküle

Geruchsmoleküle, welche vom olfaktorischen System wahrgenommen werden können, besitzen allesamt die Eigenschaft fett-, wasserlöslich sowie flüchtig zu sein und ein niedriges Molekulargewicht aufzuweisen (Albrecht & Wiesmann, 2006). Hierzu gehören zum Beispiel Alkohole, Aldehyde und Ester.

Neuroepithelium und Signaltransduktion im Bulbus olfactorius

Die Bindung der Geruchsmoleküle erfolgt im Neuroepithelium der Nasenschleimhaut an G-Protein gekoppelten Rezeptoren, welche sich an den Cilien der olfaktorischen Rezeptorneurone befinden. Jedes Rezeptorneuron exprimiert einen bestimmten Rezeptortyp. Ein bestimmtes Geruchsmolekül wiederum vermag mehrere Rezeptortypen mit unterschiedlichen Affinitäten zu aktivieren (Albrecht & Wiesmann, 2006). Die Axone der bipolaren Neurone bündeln sich zu den sogenannten Filia olfactoria, welche in ihrer Gesamtheit den Nervus olfactorius bilden und zum bilateralen BO ziehen. Hierdurch unterscheidet sich das olfaktorische grundlegend von anderen Sinnessystemen: die sensorische Information der peripheren Nervenzellen wird direkt, ohne Verschaltung und Filterung im Thalamus, an den primären sensorischen Kortex weitergeleitet (Chevy & Klingler, 2014). Dieser befindet sich an der vorderen Hirnbasis, der Fossa olfactoria. Die Axone der Rezeptorneurone bilden in knäuelartigen Strukturen, den sogenannten Glomeruli, Synapsen mit dem zweiten Neuron der Riechbahn: die Mitral- und Büschelzellen (engl. Tufted Cells). Hierbei projizieren Rezeptorneurone gleichen Rezeptortyps in zwei oder einige wenige Glomeruli, es besteht hierbei jedoch keine chemotopische Ordnung (Benarroch, 2010).

Die glutamaterge Erregungsleitung zwischen Rezeptor- und Mitralzelle wird über mehrere Wege durch inhibitorische Interneurone kontrolliert (siehe Abbildung 2.1): Periglomeruläre (oder juxtaglomeruläre) Interneurone vermitteln eine Feedback-Inhibierung der intraglomerulären Signaltransduktion. Die Glutamat-Ausschüttung der Mitralzellen bewirkt in den Interneuronen eine Ausschüttung von Dopamin sowie des inhibitorischen Transmitters GABA. Diese Transmitter bewirken wiederum über inhibitorische DRD2 auf den Rezeptorneuronen bzw. über GABA-Rezeptoren auf den Mitralzellen eine Abschwächung des Stimulus-induzierten Signals (O'Connor & Jacob, 2008).

Die laterale Hemmung der Mitralzellen zwischen den einzelnen Glomeruli wird mittels GABA durch die sogenannten Granularzellen vermittelt und dient der Kontrastverstärkung und besseren Differenzierung zwischen den Stimuli (O'Connor & Jacob, 2008). Eine weitere Form der inhibitorischen Erregungskontrolle geschieht zentrifugal (top-down gesteuert) über sekundäre Kortexareale: dem piriformen Kortex (PIR) sowie dem anterioren olfaktorischen Nukleus (AON). Angriffspunkt dieser Zentrifugalinhibition sind ebenfalls die Granularzellen, welche über Glutamat-induzierte GABA-Ausschüttung netto eine Verminderung des Signals der Mitralzellen während der Aktionspotenzial-Generierung bei eintreffenden Geruchsstimuli bewirken (Boyd et al., 2012). Gray und Kollegen (1988) konnten zeigen, dass eine Blockade des zentrifugalen Mechanismus zu gesteigerter Aktivierung des BO führt, d.h. dass schwächerer sensorischer Input nunmehr ausreicht, um ein Feuern der Mitralzellen zu bewirken. Garcia-Cabezas und Kollegen (2014) konnten bei Affen zeigen, dass der ACC direkte Verbindungen zum olfaktorischen Kortex aufweist (vor allem zum AON aber auch PIR) und dessen Aktivierung in Aufmerksamkeits-abhängiger Weise moduliert. Dies ist ein Beispiel dafür, wie top-down gesteuerte Prozesse einen direkten Einfluss auf die BO-Signaltransduktion nehmen können.

Ein ähnlicher Effekt wie bei Gray und Kollegen (1988) wird erzielt, wenn die über DRD2 vermittelte dopaminerg-präsynaptische Inhibierung unterbunden wird. Dies konnte anhand von Ratten-Versuchen in einer Studie von Wilson & Sullivan (1995) nachgewiesen werden. Die Injektion eines DRD2-Antagonisten führte hier zu gesteigerter Mitralzell-Aktivierung und dadurch sinkender Detektionsschwelle. Der BO enthält mit den periglomerulären Zellen die größte Population dopaminerg Neurone im ZNS. Der überwiegend vorkommende Rezeptortyp ist der DRD2 auf den Axonterminalen der olfaktorischen Rezeptorneurone (O'Connor & Jacob, 2008).

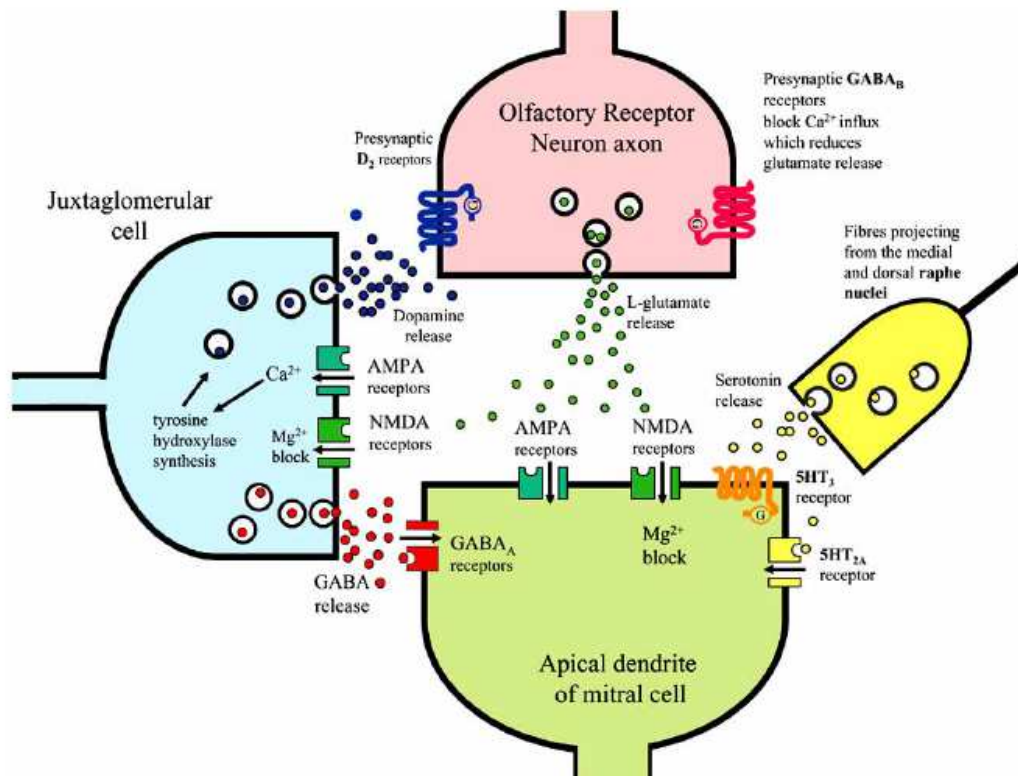


Abbildung 2.1: Chemosensorische Signaltransduktion innerhalb des BO. Quelle: O'Connor, 2008

Sekundärer und tertiärer olfaktorischer Kortex

Die Axone der Mitralzellen bilden den Tractus olfactorius, welcher zum sekundären olfaktorischen Kortex und somit an das dritte Neuron der Riechbahn projiziert. In direktem Kontakt zum BO stehen unter anderem der PIR, der AON sowie die Amygdala (Benarroch, 2010). Größte und wichtigste Struktur des sekundären olfaktorischen Kortex ist der PIR (Zelano et al., 2005), welcher die Rolle eines olfaktorischen Assoziationskortex einnimmt. Es konnte nachgewiesen werden, dass der PIR an sensorischen Aufmerksamkeitsmechanismen beteiligt (Zelano et al., 2005) und mit höher kognitiven Regionen multimodaler Reizintegration wie dem Präfrontalkortex oder der Insula verbunden ist (Johnson et al., 2000). Der PIR kann strukturell sowie funktionell in einen frontalen (fPIR) und einen temporalen (tPIR) Abschnitt unterteilt werden. Der fPIR verarbeitet Information auf höherer kognitiver Ebene als der tPIR und zeigt eine von Aufmerksamkeitslenkung modulierte Aktivierung (Zelano et al., 2005). Besonders der PIR und der AON üben wiederum über zentrifugale Rückprojektionen direkten Einfluss auf die Erregungsleitung des BO aus (Boyd et al., 2012). Die Strukturen des sekundären olfaktorischen Kortex vermitteln die chemosensorische Information an den Orbitofrontalkortex (engl. orbitofrontal cortex, im Folgenden OFC abgekürzt), die Insula

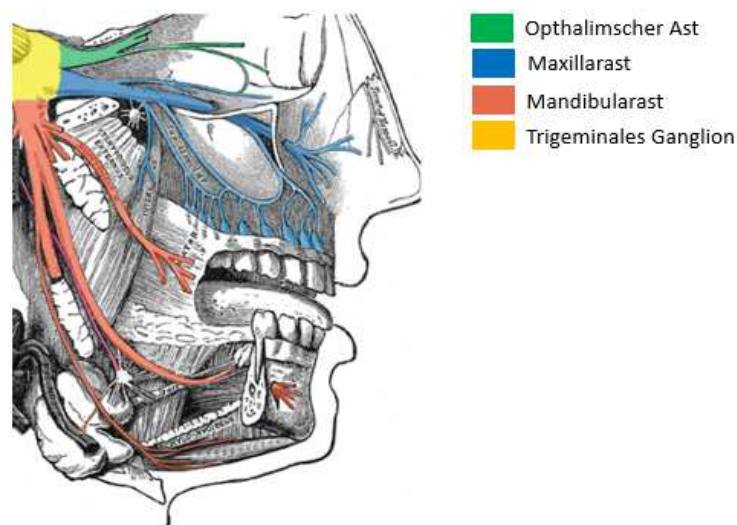
und den Hippokampus. Die Projektion an den OFC erfolgt via mediodorsalen Thalamuskern sowie direkt vom PIR und der (Benarroch, 2010). Die Rolle des OFC bei der Geruchswahrnehmung wird vor allem in der bewussten Wahrnehmung der Geruchs-Hedonik und Bekanntheit gesehen (Royet et al., 2001), die Amygdala kodiert eher die Geruchsintensität (Anderson et al., 2003). Die anteriore Insula steht in direktem Kontakt zu allen Strukturen des sekundären Kortex sowie anderer Kortexregionen und dient der Integration multimodal-sensorischer Information (Benarroch, 2010).

Plastizität des BO

Das olfaktorische System weist eine herausragende durch Erfahrungs- und Lernprozesse bedingte Plastizität auf (Mandairon & Linster, 2009). Die Rezeptorneurone des Neuroepitheliums werden lebenslang durch eine Population an proliferierenden Stammzellen neu gebildet. Grund hierfür ist vermutlich, dass diese Rezeptoren im Gegensatz zu denen anderer Sinnessysteme im direkten Kontakt zur Außenwelt stehen und somit wenig geschützt vor schädigenden Einflüssen sind (Huart et al., 2013). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Proliferation auch top-down durch Lern- und Erfahrungsprozesse gesteuert wird (Jones et al., 2008). Das olfaktorische System bedient sich zusätzlich zwei weiterer Mechanismen neuronaler Plastizität: des kontinuierlichen Nachschubes dopaminerg, inhibitorischer Interneurone aus der Stammzellpopulation der subventrikulären Zone (SVZ) sowie der aktivitätsabhängigen Synaptogenese zwischen Rezeptor und Mitralzelle. Die Neurogenese der SVZ wird beeinflusst durch dopaminergen, nigrostriatalen Input und wird mit dem bei Parkinson auftretendem Riechverlust in Verbindung gebracht (O’Keeffe, Barker & Caldwell, 2009). Hummel und Kollegen wiesen signifikante Korrelationen zwischen BO-Volumen und Geruchs-Sensitivität, - Diskrimination sowie - Identifikation nach (Hummel et al., 2011). Bei Riechverlust in Folge von zum Beispiel einem Schädel-Hirn-Trauma oder einer Infektion verkleinert sich das BO-Volumen, kann aber nach Wiedererlangen der Riechfähigkeit an Volumen zunehmen (Huart et al., 2013). Eine der Hauptfunktionen des BO liegt in der Integration zwischen afferenter Information aus der Peripherie und modulatorischem Input zentrifugaler Strukturen. Beide Systeme haben starken Einfluss auf die BO-Plastizität (Huart et al., 2013; Mandairon & Linster, 2009). Veränderungen des BO-Volumens und der Riechleistung werden bei Parkinson mit zentrifugalen Einflüssen in Verbindung gebracht (Attems, Walker & Jellinger, 2014).

2.3.2 Das trigeminale System

Die meisten Geruchsmoleküle stimulieren nicht nur die Rezeptoren des olfaktorischen Nervs sondern ebenfalls die freien Nervenendigungen des Nervus trigeminus (Savic, 2002). Als rein olfaktorisch gelten Vanillin und PEA (Brand, 2006). Mit der Stimulation des Trigeminiernervs werden somatosensorische Sinneseindrücke wie stechend, kühlend oder brennend vermittelt, über Tastrezeptoren auch Informationen bzgl. des nasalen Luftstroms (Albrecht et al., 2010; Brand, 2006). Die Trigeminärität eines Geruchsstoffes steigt mit zunehmender Konzentration bzw. Intensität des Stimulus (Albrecht et al., 2010). Der Trigeminiernerv besteht aus sowohl motorischen als auch sensiblen Fasern und ist in drei Hauptäste aufgeteilt (daher auch: Drillingsnerv). Der ophthalmische sowie der Maxillärast innervieren die Nasenhöhle und bestehen ausschließlich aus sensorischen Fasern (siehe Abbildung 2.2). Die Zellkörper der sensorischen Fasern liegen im trigeminalen Ganglion (Ganglion gasserii) in der Felsenbeinpyramide des Schädels.



Quelle: <http://teachmeanatomy.info/head/cranial-nerves/trigeminal-nerve/>

Abbildung 2.2: Das trigeminale System

Die erste Verschaltung der sensorischen Fasern geschieht in topographisch eingehaltener Ordnung in den Kernen *spinalis nervi trigemini* (Medulla) und *principalis nervi trigemini* (Pons). Ab hier wird unterschieden zwischen dem lateralen und dem medialen Schmerzsystem. Das laterale System projiziert an den lateralen Thalamus und sowohl ipsi- als auch kontralateral weiter in die Großhirnrinde, vor allem in den primären (Gyrus postcentralis) und sekundären somatosensorischen Kortex (Brand, 2006). Das mediale System verläuft über den medialen Thalamus zum Präfrontalkortex, der Insula, dem

Cingulum und limbischen System (Albrecht et al., 2010). Die auf den freien Nervenendigungen der Nasenhöhle vorkommenden Transmitter sind die Substanz P sowie das Neuropeptid CGRP (engl. calcitonin gene-related peptide). Im trigeminalen Ganglion finden sich bei Menschen zahlreiche Peptide wie die Substanz P, CGRP und Enkephaline. Weitere vorkommende Transmitter sind Glutamat und Serotonin (Waite and Ashwell, 2004). Das trigeminale Ganglion selbst exprimiert kein Dopamin, wird jedoch dopaminerg innerviert (Lazarov, 2012).

2.3.3 Interaktion zwischen olfaktorischen und trigeminalen Reizen

Bei der Verarbeitung von olfaktorischen und trigeminalen Reizen kommt es auf mehreren neuronalen Ebenen zu Überschneidungen: unter anderem im mediodorsalen Thalamus, im BO sowie im Neuroepithelium der Nasenschleimhaut (Hummel et al., 2009). Aktivierungen bei sowohl olfaktorischer als auch trigeminal-nasaler Stimulation wurden zum Beispiel in der Amygdala, dem OFC und dem PIR gefunden. Die Aktivierung der Amygdala durch das rein trigeminale CO₂ kann durch Verschaltung des Trigeminalnervs im parabrachialen Komplex des Hirnstammes erklärt werden, welcher wiederum an die Amygdala projiziert (Boyle et al., 2007). Außerdem steht der mediodorsale Thalamus direkt im Kontakt zur Amygdala, zum OFC sowie zum PIR (Tham, Stevenson & Miller, 2009). Im PIR werden sowohl olfaktorische als auch trigeminale Geruchsstoffe verarbeitet (Zelano et al., 2005), trigeminale Reize erreichen jedoch erst den Thalamus, bevor sie mit der olfaktorischen Information im frontalen PIR konvergieren. Eine weitere Theorie zur Aktivierung des olfaktorischen Systems durch trigeminale Stimuli besagt, dass einige trigeminale Äste des Ganglion Gasseri in den BO hineinragen und somit die olfaktorische Erregungsleitung beeinflussen könnten (Brand, 2006). Hummel und Kollegen (2002) beobachteten eine gegenseitige Suppression trigeminaler und olfaktorischer Stimuli. So sinkt die Wahrnehmung der olfaktorischen Komponente eines bimodalen Geruches bei zunehmender Konzentration, bis nur noch der trigeminale, stechende Eindruck bestehen bleibt. Auf der anderen Seite überwiegt bei geringen Konzentrationen die olfaktorische Komponente. Die Forscher vermuten diesen Interaktionsmechanismus auf zentraler Ebene.

2.4 ADHS und Geruchswahrnehmung: Literaturreview

Die Verbindung zwischen ADHS und Geruchswahrnehmung ist stark an die Dopamin-Hypothese geknüpft. Nachweislich besteht bei ADHS eine Veränderung im dopaminergen System, welches auch für die Geruchswahrnehmung eine wichtige Rolle spielt. Mittlerweile

liegen zahlreiche Studien zur olfaktorischen Verarbeitung bei Erkrankungen mit dopaminerger Pathogenese vor. So gilt es als erwiesen, dass Morbus Parkinson in 90% der Fälle mit einer drastischen Verschlechterung der Riechleistung einhergeht (Doty, 2012). So konnte gezeigt werden, dass eine reduzierte DAT1-Bindung im Striatum mit Störungen der Geruchsleistung bei Parkinson korreliert (Siderowf et al., 2005). Außerdem wurde bei dieser Erkrankung eine erhöhte Anzahl inhibitorischer Interneurone im BO nachgewiesen, was unter anderem durch eine Dysregulation der SVZ-Neurogenese durch das Ausbleiben nigrostriatal-dopaminerger Regulation erklärt wird (Huisman, Uylings & Hoogland, 2004). Lewy Körperchen (anormale Protein-Aggregate, welche die Bildung von Dopamin verringern) wurden außerdem besonders in der Amygdala, dem Hippokampus und Cingulum nachgewiesen und hiermit in Regionen, welche eng mit dem Geruchssystem verbunden sind (Westermann et al., 2008).

Die Datenlage bei ADHS ist jedoch bisher weniger deutlich. Am häufigsten wurde die Geruchsidentifikationsleistung bei ADHS untersucht, welche von der Integrität frontaler Strukturen abhängig ist (Ghanizadeh et al., 2012). Karzs und Kollegen (2008) beobachteten an Kindern mit einer ADHS im Alter von 7-16 Jahren eine signifikant schlechtere Geruchsidentifikationsleistung. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Ghanizadeh (2012) sowie Gansler und Kollegen (1998) (letztere allerdings bei einer Erwachsenen-Stichprobe). Murphy und Kollegen (K. R. Murphy, Barkley, & Bush, 2001) zeigten bei jungen Erwachsenen mit einer ADHS zwar auch eine verschlechterte Identifikationsleistung, diese bestand jedoch nicht mehr, sobald für den IQ kontrolliert wurde. Romanos und Kollegen (2008) fanden keine Gruppenunterschiede in der Identifikationsleistung zwischen medikamenten-naiven und medizierten Kindern mit ADHS sowie gesunden Kontrollprobanden.

Zur Fähigkeit bei ADHS, unterschiedliche Gerüche voneinander zu unterscheiden (Geruchsdiskrimination), sind die Studienergebnisse ebenfalls uneindeutig. Romanos und Kollegen (2008) fanden keine Gruppenunterschiede in der Diskriminationsleistung zwischen medikamenten-naiven und medizierten Kindern mit ADHS sowie gesunden Kontrollprobanden. Anders in der Studie (derselben Arbeitsgruppe) von Schecklmann, Schaldecker und Kollegen (2011): Hier wurde eine signifikant bessere Diskriminationsleistung bei Kindern mit einer ADHS nach Absetzen von MPH (14 Halbwertszeiten) gemessen. Bei Wiederaufnahme der Medikation normalisierte sich dieser

Befund. Dieser Effekt konnte in einer Nachfolgestudie mit erwachsenen, medikamenten-naiven ADHS-Patienten nicht repliziert werden (Schecklmann, Schenk et al., 2011).

Romanos und Kollegen (2008) untersuchten die olfaktorische Sensitivität bei Kindern mit und ohne ADHS mit Hilfe der Sniffin Sticks (Burghart Instruments, Germany) und dem rein olfaktorischen Geruchsstoff PEA. Es konnte eine signifikant gesteigerte Sensitivität (verringerte Detektionsschwelle) bei medikamenten-naiven Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe beobachtet werden, wobei die Sensitivität im Vergleich zu medizierten Patienten im statistischen Trend gesteigert war. Dieses Resultat konnte weder von Schecklmann (Schecklmann, Schaldecker, et al., 2011; Schecklmann, Schenk, et al., 2011) noch Weiland und Kollegen (2011) repliziert werden. Dies könnte jedoch damit begründet werden, dass in dem einen Falle die MPH-Washout-Zeit zu gering war (Schecklmann, Schaldecker, et al., 2011) bzw. die Veränderungen in der Riechleistung, ähnlich der Impulsivität, im Laufe der Ontogenese verschwinden und sich im Erwachsenenalter normalisieren (Schecklmann, Schenk, et al., 2011; Weiland et al., 2011). Romanos und Kollegen (2008) interpretierten ihre Ergebnisse mit der Dopamindefizit-Hypothese bei ADHS. Sie vermuteten eine verminderte präsynaptische DRD2-Inhibierung und veränderte Anzahl an dopaminergen Interneuronen innerhalb des BO als Grund für die gesteigerte Sensitivität. Als Auslöser vermuten Schecklmann, Schaldecker und Kollegen (2011) einen ähnlichen Mechanismus wie bei Parkinson: eine aufgrund des striatalen Dopamindefizits ausgelöste Veränderung in der Neurogenese dopaminergischer Interneurone der SVZ.

Bildgebende Studien zu ADHS und Geruch beschränken sich bisher auf die Anwendung der fNIRS-Technik. Hierbei werden funktionelle Hirnaktivierungen mittels Infrarotspektroskopie erfasst. Schecklmann und Kollegen (Schecklmann, Schaldecker, et al., 2011; Schecklmann, Schenk, et al., 2011) berichteten in zwei aufeinanderfolgenden Studien von verminderter olfaktorischer Aktivierung unspezifisch im inferioren Frontal- und Temporallappen. Allerdings ist der Einblick in neuronale Aktivierung mittels fNIRS begrenzt, da hiermit nur oberflächennahe Aktivierungen bei geringer räumlicher Auflösung erfasst werden können.

Es bleibt bis dato unklar, ob die erhöhte Sensitivität bei ADHS nur das olfaktorische oder auch das trigeminale Geruchssystem betrifft, d.h. die Veränderungen multimodaler Natur sind. Ferner bleibt zu erörtern, ob periphere oder zentrale Mechanismen sensorischen Wahrnehmungsveränderungen bei ADHS zugrunde liegen und, falls zentrale Mechanismen

ursächlich beteiligt sind, um welche Strukturen es sich genau handelt. Dies kann mit der Technik der funktionellen MRT genauer beleuchtet werden.

2.5 Die funktionelle Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist ein bildgebendes und (nach heutigem Wissensstand) nicht-invasives Verfahren. Sie stellt für die Medizin eine der wichtigsten Errungenschaften des zwanzigsten Jahrhunderts dar und ihre Erfindung wurde 2003 mit dem Nobelpreis für Sir Peter Mansfield und Paul Lauterbur gewürdigt. Seit den 80er Jahren klinisch angewendet zur Darstellung von verschiedenen Körpergeweben, wurde ab den 90er Jahren nach Entdeckung des sogenannten Blood-Oxygen-Level-Dependent (BOLD)-Effektes durch Seiji Ogawa (1990) der Grundstein gelegt für die funktionelle MRT (fMRT). Diese erlangte große Relevanz als Methodik der neurowissenschaftlichen Forschung. Mittels fMRT lassen sich mit annehmbarer zeitlicher und guter räumlicher Auflösung kognitive Prozesse verschiedenen Hirnstrukturen zuordnen. Das Verfahren diente in der vorliegenden Studie der Analyse chemosensorisch-neuronaler Reizverarbeitung bei Kindern mit und ohne ADHS. Da die Anwendung nicht-invasiver Verfahren gerade bei pädiatrischen Versuchsgruppen zwingend ist, schließt sich die Messung zum Beispiel mittels radioaktiver Positronen-Emissions-Tomografie (PET) aus. Jedoch stellen die Messungen mit Kindern die fMRT-Datenanalyse vor spezielle Herausforderungen, da die Ergebnisse durch Bewegungsartefakte stark beeinflusst werden können. Diese, sich auf die Datenqualität negativ auswirkenden Artefakte können aber schon bei der Datenerhebung vermieden bzw. durch besondere Techniken bei der Auswertung post hoc reduziert werden.

2.5.1 Physikalische Theorie

Grundlage der strukturellen sowie funktionellen MRT ist, wie der Name schon sagt, die Fähigkeit von Atomkernen zur magnetischen Resonanz. Bei diesen Atomkernen handelt es sich vor allem um die Protonen der Wasserstoffatome, da diese im Körper am häufigsten vorkommen. Durch den Eigendrehimpuls (Spin) der Protonen entsteht ein magnetisches Moment. Normalerweise sind die Spin-Achsen aller Protonen zufällig ausgerichtet und tendieren dazu, sich gegenseitig aufzuheben. Im MRT-Gerät wird durch einen supraleitenden Magneten ein starkes, statisches Magnetfeld erzeugt. In der klinischen und wissenschaftlichen Anwendung werden bisher vor allem Magnetfelder mit einer Mindeststärke von 1.5 oder 3 Tesla erzeugt, wobei das Erdmagnetfeld in einer Größenordnung von 0,0001 Tesla liegt (Ward, 2006). Im Körper der Versuchsperson kommt

es hierdurch zur Achsenausrichtung der Protonenspins entlang der Feldlinien des Magnetfeldes. Dies führt zu einer Netto-Magnetisierung, welche proportional zur Stärke des angelegten Magnetfeldes steht. Die Spins führen nun eine kreiselartige Präzession durch, deren Resonanzfrequenz bestimmt ist vom der Art des Atomkerns sowie der Stärke des Magnetfeldes und Larmorfrequenz genannt wird. Die Netto-Magnetisierung des betrachteten Volumens besitzt eine longitudinale (parallel und antiparallel zum Magnetfeld) sowie eine transversale (senkrecht zum Magnetfeld) Komponente (Huettel, Song & McCarthy, 2009). Die Protonen werden nun mit einem Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) in Larmorfrequenz angeregt und somit auf ein höher energetisches Level gebracht. Dies entspricht der „Kippung“ der longitudinal ausgerichteten Spins in die transversale Ebene und wird üblicherweise mit einem „90°-Impuls“ erreicht. Das MR-Signal entsteht durch die präzidierenden Vektoren in der Transversalebene. Erst präzidieren die Spins phasengleich, dephasieren jedoch rasch und gelangen dabei zurück in die longitudinale Ebene (Relaxation), wobei das MR-Signal wieder abfällt.

T1-Kontrast

Die durch den HF-Impuls gewonnene Energie wird kontinuierlich wieder abgegeben, wobei der Spin-Vektor wieder zurück in die longitudinale Achse „kippt“. Dieser Wiederaufbau der Längsmagnetisierung besitzt eine Gewebe-typische T1-Zeitkonstante. Um ein MR-Bild zu erhalten, muss man das Gewebe mehrmals anregen. Je stärker der Vektor longitudinal relaxiert ist, desto stärker ist das gemessene Signal bei wiederholter Anregung. Der Zeitabstand, mit welchem es zur wiederholten Anregung durch den HF-Impuls kommt, wird als Repetitionszeit (engl. *repetition time*, im Folgenden als TR abgekürzt) angegeben. Die Echozeit (engl. *echo time*, im Folgenden als TE abgekürzt) beschreibt die Zeit, nach der das Signal ausgelesen wird. Je nachdem, wie diese beiden Sequenzparameter kombiniert werden, erhält man unterschiedliche Gewebekontraste. Einen T1-gewichteten Kontrast erreicht man durch eine kurze TR sowie TE, so dass noch keine vollständige Relaxation stattgefunden hat. Fett hat eine kurze T1-Zeitkonstante und somit schon wieder eine recht starke Längsmagnetisierung bei Anregung mit dem nächsten HF-Impuls. Fett (weiße Substanz) erscheint auf T1-gewichteten Bildern hell, wohingegen Flüssigkeit (zum Beispiel Liquor), mit einer langen T1-Konstante dunkel abgebildet wird. T1-gewichtete Sequenzen sind gut geeignet für die anatomische Darstellung der Hirnstruktur.

T2- und T2-Kontrast*

Während der T2-Relaxation zerfällt die Transversalmagnetisierung durch die Dephasierung der Protonenspins. Die Dephasierung entsteht über zwei Effekte: über die Spin-Spin-Interaktion sowie über Inhomogenitäten im Magnetfeld ($T2^*$, siehe Abschnitt 2.5.2). Möchte man ein T2-gewichtetes Bild erhalten, so müssen TR und TE relativ lang sein, um den Effekt der T1-Relaxation zu minimieren. Liquor erscheint auf diesen Bildern hell, fetthaltiges Gewebe dunkel. Dieser Kontrast eignet sich gut für die Darstellung von Pathologie, da diese häufig mit Wassereinlagerung im Hirn verbunden ist (Tumore, arteriovenöse Malformationen).

2.5.2 Bildentstehung

Für fMRT-Experimente eignet sich das sogenannte Echo Planar Imaging (EPI). Dies ist eine besonders schnelle Technik der Messdaten-Erhebung. Die entstehenden MRT-Bilder sind räumliche Karten der Kernspin-Eigenschaften wie T1- und T2-Relaxationszeiten bzw. Signalintensitäten. Diese Eigenschaften werden in verschiedenen Graustufen (dunkel bis hell) dargestellt. Um eine Ortskodierung vorzunehmen, werden sogenannte Phasen- und Frequenzkodierungs-Gradienten geschaltet. Hier wird sich des Prinzips bedient, dass die Präzessionsfrequenz der Atomkerne proportional zum angelegten Magnetfeld steht. Durch das Schalten von Magnetfeldern in Form von Gradienten kann bewirkt werden, dass die Atomkerne an verschiedenen Orten im Hirn mit einer anderen Rate präzidieren und somit eine räumliche Kodierung möglich wird. Um ein dreidimensionales Bild entstehen zu lassen, werden Gradienten in x-, y- und z-Richtung angelegt (siehe Abbildung 2.3.A). Durch die simultane Applikation von z-Gradient und HF-Impuls können einzelne Schichten innerhalb eines Volumens angeregt werden. Jedes Volumen besteht aus vielen kuboiden Elementen - sogenannten Voxel (zusammengesetzt aus *volumetric* und *Pixel*) (siehe Abbildung 2.3.B).

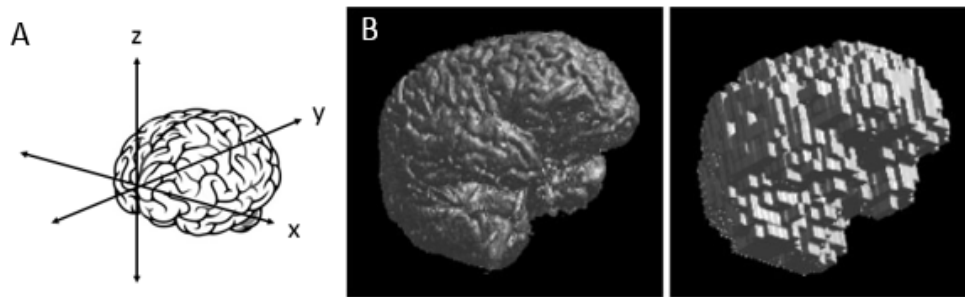


Abbildung 2.3: A: Ortskodierung entsprechend der x-, y- und z-Gradienten B: Volumen mit hoher Auflösung bzw. kleiner Voxelgröße (links) sowie geringer Auflösung (rechts)

Ein kompletter MRT-Datensatz besteht aus mehreren Volumina, welche entsprechend der TR alle paar Sekunden durch den HF-Impuls angeregt und gemessen wurden.

2.5.3 Das BOLD-Signal

Neuronale Aktivität induziert einen Bedarf an Glukose und Sauerstoff. Da das Hirn Energie nicht speichern kann, impliziert dies einen erhöhten lokalen Blutfluss zu dem jeweiligen Hirngewebe (über Arterien und Arteriolen). Diese Aktivitäts-abhängige Blutversorgung und die Auswirkungen der venösen Deoxygenierung auf das MR-Signal liefern die Grundlage für den Blood-Oxygen-Level-Dependent (BOLD)-Effekt, auf welchem jedes funktionelle MRT basiert. Deoxygeniertes Hämoglobin (dHb) ist durch das Vorhandensein von ungepaarten Elektronen und resultierendem magnetischem Moment paramagnetisch. Oxygeniertes Hämoglobin (Hb) hingegen ist diamagnetisch und hat keinen Einfluss auf das Magnetfeld (Lindquist, 2008). Wie bereits erwähnt, wird die Spin-Dephasierung und somit der Abfall des MR-Signals während der T₂-Relaxation über das Vorhandensein von lokalen Magnetfeld-Inhomogenitäten beschleunigt. Diese Inhomogenitäten entstehen durch die Suszeptibilität des dHb. Trotz dieses dHb-induzierten Signalabfalles erscheinen in T₂*-gewichteten Bildern neuronal aktive Regionen mit erhöhtem Signal. Dies liegt an einer zerebralen Überkompensation durch vermehrt einströmendes Hb („neurovaskuläre Kopplung“) und führt somit zu einem sinkenden Anteil an dHb. Das durch neuronale Aktivität induzierte BOLD-Signal hat einen typischen Zeitverlauf: die hämodynamische Antwortfunktion (engl. hemodynamic response function, im folgenden HRF abgekürzt). Diese Funktion ist in ihrem Verlauf jedoch variabel, so steht ihre Amplitude in einem proportionalen Zusammenhang zur Stärke und ihre Breite zur Dauer der neuronalen

Aktivität (Huettel, Song & McCarthy, 2009). Erst ein bis zwei Sekunden nach Einsetzen der neuronalen Aktivität bzw. Detektion eines Stimulus kommt es zur hämodynamischen Reaktion in Form des sogenannten „initial dip“ von ein bis zwei Sekunden Dauer (siehe Abbildungen 2.4 B und C). Dieser kurze Abfall im MR-Signal entsteht durch einen kurzfristigen Überschuss an dHb nach Einsetzen der neuronalen Aktivität (Lindquist, 2008).

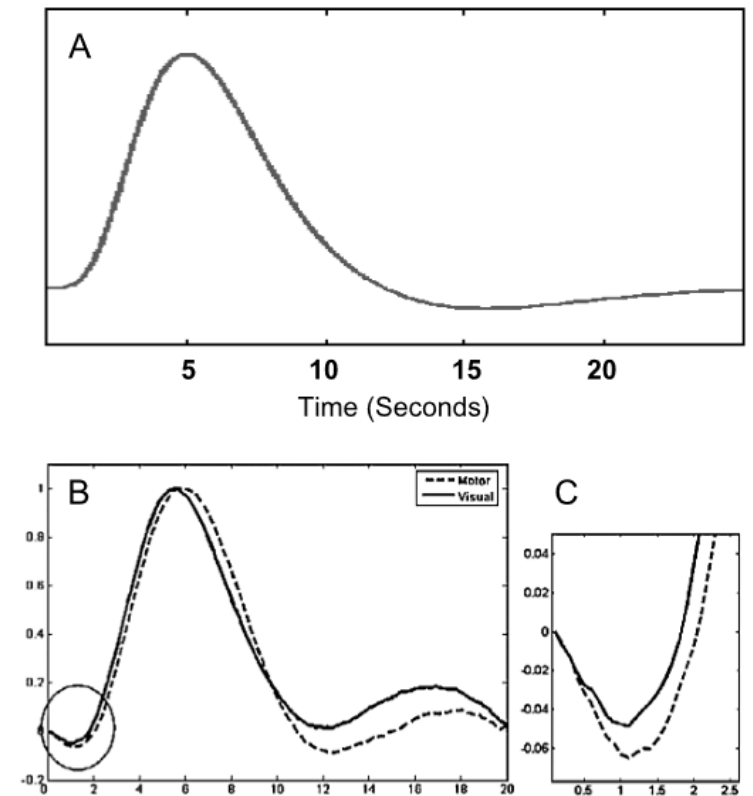


Abbildung 2.4: A: Darstellung der Standard HRF zur statistischen Modellierung B: Beispiel einer empirischen HRF C: Initial Dip der ersten zwei Sekunden. Quelle: Lindquist, 2008

Daraufhin kommt es zu der Überkompensation des regionalen Blutflusses mit oxygeniertem Blut, wodurch das MR-Signal nach vier bis sechs Sekunden sein Maximum erreicht. Nach Beendigung der Aktivierung sinkt das MR-Signal erst unter das Baseline-Niveau („post stimulus undershoot“), was vermutlich mit dem „Balloon-Modell“ nach Buxton und Kollegen (Buxton, Wong & Frank, 1998) erklärt werden kann. Eine idealisierte Version der HRF ist die Standard- HRF, welche als Grundlage zur statistischen Analyse des fMRT-Datensatzes dient (siehe Abbildung 2.4 A). Insgesamt liegt der durch neuronale Aktivität induzierte Signalanstieg nur bei 1-3% über dem Baseline-Niveau (bei 1,5 Tesla Scannern).

Räumliche Auflösung

Die räumliche Auflösung von fMRT-Bildern wird physiologisch durch die Distanz zwischen den dHb- enthaltenden Kapillaren begrenzt, welche bei einigen hundert Mikrometern liegt. Die räumliche Auflösung hängt außerdem von der Voxelgröße ab. Mit der Zuweisung einer x-, y- und z-Koordinate beschreibt ein Voxel einen Gitterpunkt der dreidimensionalen MRT-Bildmatrix. Die Voxelgröße wird wiederum von den Messparametern Field-of-View (FOV), Matrixgröße sowie Schichtdicke und somit vom Experimentator bestimmt. Anatomische T1-Aufnahmen werden meist mit einer geringen Voxelgröße, d.h. hoher Auflösung von 1 x 1 x 1mm aufgenommen, funktionelle Bilder haben meist eine geringere Auflösung. Nachteile einer geringen Voxelgröße ist die Abnahme des Signal-Rausch-Verhältnisses sowie zunehmende Messdauer (Murphy, Bodurka & Bandettini, 2007). Da die meisten Hirnfunktionen über eine relativ breite räumliche Ausdehnung ablaufen, reichen Auflösungen von mehreren Millimetern für funktionelle Messungen (Huettel, Song & McCarthy, 2009). Bei einer Region-of-interest (ROI)-Analyse wird die räumliche Auflösung zu Gunsten einer höheren statistischen Power verringert. Dabei werden nun nicht mehr einzelne Voxel, wie bei der Gesamthirnanalyse, sondern das gemittelte Signal über alle Voxel innerhalb der ROI betrachtet.

Zeitliche Auflösung

Die zeitliche Auflösung von fMRT-Experimenten ist im Vergleich zu elektrophysiologischen Ableitungen per Mikroelektrode gering. Die zeitliche Auflösung wird beim fMRT durch die TR bestimmt, d.h. dem zeitlichen Abstand, mit welchem der BOLD-Signalverlauf „abgetastet“ wird. Die Fähigkeit, den Verlauf zu schätzen, erhöht sich durch die Messung mit kürzeren TRs, wobei sehr kurze TRs unter 1,5 Sekunden keinen Vorteil mehr bringen, da lineare Interpolation ausreichend Informationen liefert. Außerdem muss die TR so gewählt werden, dass sich die Längsmagnetisierung nach dem HR-Impuls (Flip angle 90° oder 180°) wieder vollständig herstellt hat, bevor erneut angeregt wird. Bei kurzen TRs müsste kompensatorisch der Flip Angle verringert werden, was zu einem geringeren MR-Signal führen würde (Huettel, Song & McCarthy, 2009).

Die effektive zeitliche Auflösung kann außerdem dadurch verbessert werden, dass Stimuli nicht immer in den gleichen Zeitabständen als ganzzahliges Vielfaches der TR dargeboten werden. Alternativ können die Stimuli mit einem variablen Interstimulus-Intervall (ISI) präsentiert werden, wobei der Zeitabstand zwischen dem Messzeitpunkt und dem Einsetzen

des Stimulus variiert (= Jittering). Hiermit wird die HRF bei jeder Darbietung zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen, was die effektive zeitliche Auflösung erhöht ohne das MR-Signal zu verringern (Specht, 2002). Allerdings führt dies auch dazu, dass pro Zeitpunkt weniger Datenpunkte vorliegen (siehe Abbildung 2.5). Es muss daher abgewogen werden zwischen der temporalen Auflösung und der statistischen Power (Huettel, Song & McCarthy, 2009).

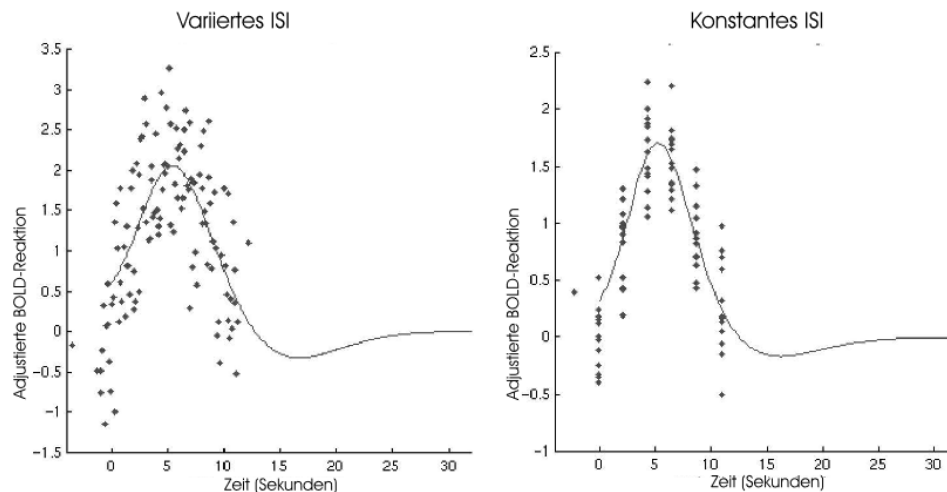


Abbildung 2.5: Effekt von variablem sowie konstantem ISI auf das Sampling der BOLD-Antwort. Quelle: http://edoc.bibliothek.uni-halle.de/servlets/MCRFileNodeServlet/HALCoRe_derivate_00002215/karspecht.pdf

2.5.5 Experimentelles Design

Wie bei jedem wissenschaftlichen Experiment gilt es auch bei einer fMRT-Studie, ein möglichst effizientes Design zu entwickeln. Dieses Design sollte ermöglichen, den Einfluss einer interessierenden, unabhängigen Variablen (UV) auf die abhängige Variable (AV) mit möglichst hoher Validität, Sensitivität und Reliabilität zu erfassen. Bei fMRT-Studien ist die AV das BOLD-Signal. Die UV ist eine sensorische oder psychologische Manipulation, wobei diese kategorialer oder parametrischer Art sein kann.

Umgang mit Störfaktoren

Bei fMRT-Studien mit kategorialen UVs wird klassischer Weise zwischen Experimental- und Kontrollbedingungen unterschieden. Da das Hirn ständig physiologisch aktiv ist, kann nur durch die Kontrastierung mit einer Kontrollbedingung die Hirnregionen mit der interessierenden funktionellen Spezialisierung identifiziert werden. Experimental- und

Kontrollbedingung sollten sich nur in dem interessierenden kognitiven Aspekt voneinander unterscheiden, d.h. sich so ähnlich wie möglich sein. Die Subtraktionslogik wurde eindrucksvoll von Petersen und Kollegen (1988) mit einer PET-Studie demonstriert: Es sollte u.a. die Hirnregion identifiziert werden, welche auf die Wahrnehmung geschriebener Wörter spezialisiert ist. Hierzu wurde die neuronale Aktivität bei dem passiven Sehen von einzelnen Wörtern mit dem passiven Sehen eines Fixationskreuzes verglichen. Beide Bedingungen inkludieren die visuelle Verarbeitung, aber nur bei der Experimentalbedingung ist auch die Wahrnehmung speziell von Wörtern involviert (nur diese bleibt nach der Subtraktion bestehen). Alternativen zur Subtraktionslogik sind Konjunktionsanalysen, faktorielle oder parametrische Designs (Amaro & Barker, 2006). Eine weitere Möglichkeit, um Störfaktoren zu minimieren, ist die randomisierte Stimulus-Präsentation. Hierdurch wird der Einfluss von kognitiven Störfaktoren wie Erwartungshaltung oder Antwort-Vorbereitung verhindert (Huettel, Song & McCarthy, 2009).

Event-Related vs. Block-Design

Dieser Aspekt betrifft die zeitliche Darbietungsform der Experimental- und Kontrollbedingung. Bei einem Block-Design werden gleichartige Stimuli gruppiert in einem zeitlichen Block präsentiert. Die Dauer eines Blockes variiert bei fMRT-Studien meist zwischen 10 und 60 Sekunden. Während eines Experimentes wechseln sich verschiedene Stimulusblöcke ab. Beim Event-Related Design werden verschiedene Stimuli einzeln, mit kurzer Dauer und durchsetzt präsentiert. Der Vorteil von Block-Designs ist die hohe statistische Power und sie werden daher gern in klinischen Settings zur sensitiven Lokalisation kognitiver Funktionen verwendet. Bestimmte experimentelle Bedingungen schließen die Verwendung eines Blockdesign aus. Zum Beispiel, wenn es um die Erfassung von unvorhersehbaren Ereignissen geht (zum Beispiel bei tip-of-the-tongue Experimenten oder visuellen Halluzinationen) (Ward, 2006), aber auch, wenn Habituation durch sensorische Stimulation vermieden werden soll. Event-Related Designs bieten außerdem dem Vorteil, dass der zeitliche BOLD-Signalverlauf mittels HRF geschätzt werden kann und Stimuli randomisiert präsentiert werden können (Amaro).

2.5.6 Zeitliche und räumliche Vorverarbeitung

Nach der Datenerhebung am MR-Scanner müssen die funktionellen Bilder erst aufarbeitet werden, bevor diese der statistischen Analyse unterzogen werden können. Diese Vorverarbeitungsschritte dienen der Verbesserung des zeitlichen Signal-Rauschverhältnisses und somit der Erhöhung der statistischen Power. Stimulus-induzierte

Veränderungen im BOLD-Signal sind nicht nur im Vergleich zur gesamten Signalintensität gering, sondern auch im Vergleich zur zeitlichen, nicht-stimulus-induzierten Variabilität des Signals durch zum Beispiel Kopfbewegung. Diese nicht-stimulus-induzierte Variabilität muss auf ein Mindestmaß reduziert werden.

Sollen außerdem Schlussfolgerungen basierend auf einer Gruppe von Individuen gemacht werden, so müssen die individuellen Hirne nach den Vorverarbeitungsschritten zur Rauschreduktion an einen Referenz-Raum angepasst werden, um sie vergleichbar zu machen (Normalisierung).

Vorverarbeitungsschritte zur Rauschreduktion

Der erste bzw. zweite Schritt (hierüber besteht Uneinigkeit) der Vorverarbeitung ist meist die zeitliche Vorverarbeitung- die sogenannte „Slice Timing Correction“. Bei der statistischen Analyse wird davon ausgegangen, dass alle Voxel im Hirn zur gleichen Zeit aufgenommen wurden. Tatsächlich wurden aber die einzelnen Schichten eines Volumes sequenziell erhoben, wodurch die Signal-Zeitverläufe einzelner Voxel zeitlich zueinander verschoben sind. Durch Interpolation können die Zeitverläufe der einzelnen Voxel so angepasst werden, als ob sie alle simultan erhoben worden wären. Diese Korrektur wird nur bei Event-Related-Designs empfohlen. Es folgt die räumliche Vorverarbeitung in Form der Bewegungskorrektur, dem sogenannten „Spatial Realignment“. Dieser Schritt ist sehr wichtig, da die fMRT-Analyse äußerst empfindlich gegenüber Bewegungsartefakten ist. Die mittels MR-Scanner erhobenen Volumina bilden absolute Lokationen ab, d.h. nicht in Relation zur Kopfposition (Huettel, Song & McCarthy, 2009). Daher kann es passieren, dass ein Voxel durch Kopfbewegung das Signal von zwei völlig verschiedenen Gewebetypen enthält. Bewegungen sollten bereits durch Instruktion der Probanden vermieden werden. Was bei gesunden Erwachsenen meist kein Problem darstellt, kann sich bei pathologischen oder pädiatrischen Probanden als sehr schwierig erweisen. Es können jedoch auf den erhobenen Daten Korrekturmaßnahmen in Form von Rigid-Body-Transformations vorgenommen werden. Hierbei werden alle Volumina eines Datensatzes mit einem Referenzvolumen koregistriert, wobei Form und Größe der Hirnaufnahmen beibehalten werden und nur entlang der x-, y-, und z-Achse verschoben (Translation) bzw. rotiert werden (Rotation). Die nötigen sechs Bewegungsparameter, um die Bildreihe auf das Referenzvolumen zu koregistrieren, werden anschließend genutzt, um die Originalvolumina mit Hilfe räumlicher Interpolation dem Referenzvolumen anzupassen. Außerdem können

die sechs Bewegungsparameter später als Kovariaten in die statistische Analyse aufgenommen werden (siehe Abbildung 2.6). Eine weitere Variante der Bewegungskorrektur ist das sogenannte „Unwarping“, mit dessen Hilfe zusätzliche Varianz in der Datenreihe aufgrund von Magnetfeldinhomogenitäten beseitigt werden kann. Diese Inhomogenitäten führen zu Bildverzerrungen und zu Bewegungsartefakten, welche nicht durch die „Rigid-Body-Transformation“ ausgeglichen werden können (Suszeptibilitäts-Bewegungs-Interaktion). Dies kann hilfreich sein, will man Hirnregionen messen, welche stark von Suszeptibilitätsartefakten betroffen sind, wie zum Beispiel die inferioren Temporallappen oder der OFC. Diese Methode ist jedoch recht zeitintensiv.

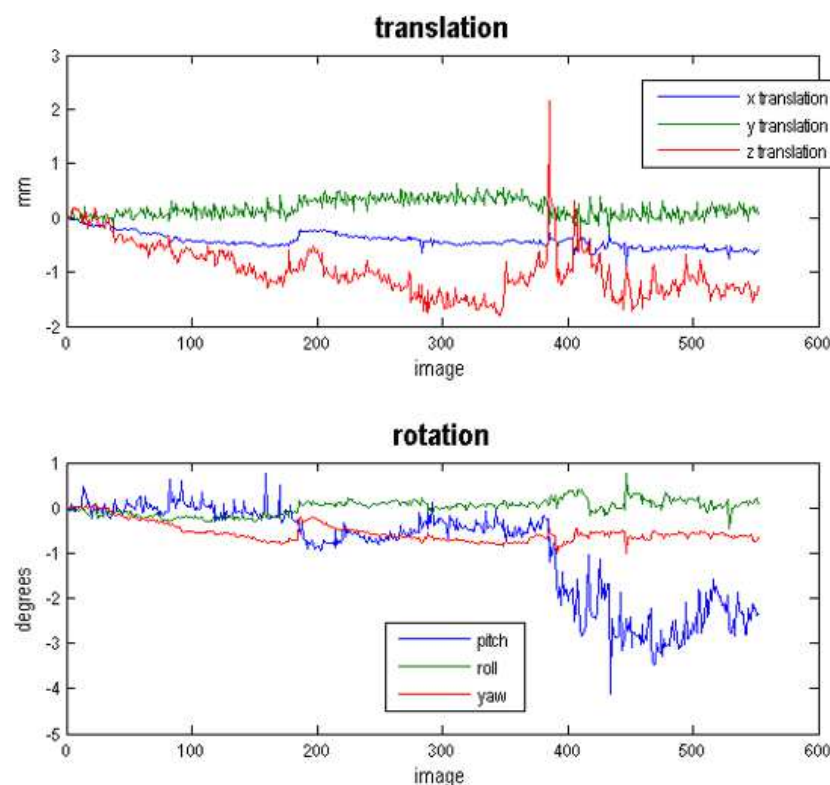


Abbildung 2.6: Die Realignment-Bewegungsparameter jedes EPI-Volumens der Messreihe für die Kopfbewegung entsprechend Translation (in Richtung der x-, y-, oder z-Achse) sowie Rotation (Drehbewegung). Pitch = um die x-Achse, Roll = um die y- Achse, Yaw = um die z-Achse

Koregistrierung, Normalisierung und räumliche Glättung

Die genannten Vorverarbeitungsschritte sind ausreichend, um die Statistik auf dem First-Level (Single Subject) zu berechnen. Um die funktionellen EPI-Volumina, welche eine eher

geringe räumliche Auflösung besitzen, in Bezug zur individuellen Hirnanatomie zu setzen, müssen diese mit der hochauflösenden T1-Aufnahme koregistriert werden.

Will man Inferenzen bzgl. einer ganzen Population machen, so müssen die individuellen Hirndaten in einen gemeinsamen Standardraum gebracht werden. Erst anschließend können Ergebnisse und Koordinatenangaben auch zwischen verschiedenen Studien verglichen werden. Als Referenzraum dient entweder das Talairach- oder das MNI (Montreal Neurological Institute) Template. Für die Registrierung verschiedener individueller Hirne ist das Rigid-Body-Modell nicht mehr ausreichend, da hier auch Größenunterschiede berücksichtigt werden müssen (Lindquist, 2008). Das von SPM verwendete MNI-Template hat den Vorteil, dass dieses probabilistisch, basierend auf mehreren Hundert individuellen Hirnen konstruiert wurde und sich nicht nur an dem einzelnen Hirn einer älteren Dame wie im Falle des Talairach-Atlas orientiert. Es gibt mehrere Möglichkeiten zur Normalisierung des funktionellen Datensatzes. Die modernsten Verfahren sind die sogenannte „Unified Segmentation“ sowie die „DARTEL-Normalization“. Bei der Unified Segmentation wird das individuelle anatomische T1-Bild in graue und weiße Substanz sowie Liquor segmentiert. Hierzu dienen Wahrscheinlichkeits-Informationen über die Lokalisierung der einzelnen Gewebetypen („tissue probability maps“). Diese Informationen befinden sich im MNI-Raum. Die Normalisierungsparameter können dann in einem nächsten Schritt auf die EPI-Bilder angewendet werden, was diese in den Standardraum morphet. Beim DARTEL-Verfahren werden die individuellen Normalisierungsparameter der Segmentierung genutzt, um ein studienspezifisches Gruppen-Template zu erstellen (Ashburner, 2007). Diese Methode wird noch nicht standardmäßig verwendet, birgt jedoch besonders bei pädiatrischen Populationen den Vorteil einer besseren Registrierung und somit höherer statistischer Power.

Durch die Normalisierung verursachte anatomische Ungenauigkeiten können durch die Methode der räumlichen Glättung („spatial smoothing“) verringert werden. Außerdem erhöht das Verfahren das Signal-Rausch-Verhältnis sowie die Voraussetzungen der Statistik (gaussian random fields). Insgesamt kommt es zu einer Stärkung der statistischen Power. Hierbei wird die Intensität eines jeden Voxels mit der benachbarter Voxel gemittelt und somit ein Low-Pass-Filter appliziert. Das fMRT-Signal wird mit einem Gauss-Filter einer bestimmten Breite gefaltet. Die im Millimeter-Bereich liegende Breite des Filters wird mit dem FWHM (full-width-at-half-maximum)-Wert beschrieben und muss von Studie zu Studie gut abgewogen werden. Liegt das Hauptaugenmerk auf kleinen Hirnstrukturen, so

sollte eine kleine Filterbreite verwendet werden, da Aktivierungen geringen Ausmaßes sonst abgeschwächt werden.

2.5.7 Statistische Analyse

Das Hauptziel einer fMRT-Analyse ist es, diejenigen Hirnregionen zu detektieren, welche zu den Zeitpunkten der Stimulus-Applikation eine signifikante Aktivitäts-Zunahme zeigen. Die statistische Herangehensweise basiert in den allermeisten Fällen auf der Anwendung des allgemeinen linearen Modells (ALM). Hierbei wird ein Modell an die fMRT-Daten gelegt und geprüft, wie gut das Modell den Signalverlauf innerhalb jedes einzelnen Voxels beschreibt (univariate Analyse). Vereinfacht kann das Modell folgendermaßen beschrieben werden (bei zwei Arten von Stimuli):

$$Y(t) = \beta_1 \times x_1 + \beta_2 \times x_2 + c + e \quad (\text{Smith, 2004})$$

$Y(t)$ sind die beobachteten Daten, d.h. die Zeitreihe eines jeden Voxels. $X(t)$ sind die explanatorischen Regressoren. Im simpelsten Fall stellt $x(t)$ einen SquareWave-Zeitverlauf dar mit den Werten 1 und 0. Beta ist der Parameter-Schätzwert, mit welchem $x(t)$ multipliziert werden muss, um die Square-Wave Komponente im tatsächlichen, beobachteten Signalverlauf am besten zu beschreiben. Falls ein bestimmter Voxel durch den Stimulus x_1 stärker aktiviert wird als von x_2 , so wird der Schätzwert für x_1 größer sein als für x_2 . Die Konstante c beschreibt die Baseline-Signalintensität (at rest) und e den Fehlerterm (Smith, 2004). Um eine möglichst gute Abbildung oder Schätzung des physiologischen Signalverlaufs zu bekommen, wird der Square-Wave-Signalverlauf mit der HRF gefaltet (siehe hierzu Abbildung 2.7). Hierfür muss allerdings die HRF als bekannt vorgegeben werden, was zwar nicht unkritisch zu betrachten ist (Geissler et al., 2007), aber immer noch der Goldstandard ist. Der Beta-Schätzwert wird in Relation zum Fehlerterm gesetzt und somit in eine sinnvolle T-Statistik überführt. Diese zeigt an, ob der Schätzwert signifikant größer als 0 ist und somit, wie stark die beobachteten Daten mit bestimmten Regressoren korrelieren (zum Beispiel x_1 oder x_2). Die T-Statistik wird ferner in p- und Z-Werte konvertiert. Kontrast-Schätzwerte können dadurch gebildet werden, indem die Beta-Werte von x_1 und x_2 voneinander abgezogen werden, der resultierende Wert ins Verhältnis zum Standardfehler gesetzt und somit eine neuer T-Wert erstellt wird (Smith, 2004). An die statistische T-Map, welche jedem Voxel im Hirn einen T-Wert zuordnet, kann nun eine Signifikanzschwelle angelegt werden. Allerdings muss hier in Anbetracht der schieren Datenmenge von mehreren Zehntausend Voxel im Hirn für multiple Vergleiche korrigiert

werden. Dies kann zum Beispiel in Form der sehr konservativen FWE- (family wise error rate)- Bonferroni-Korrektur oder liberalerer Verfahren vorgenommen werden.

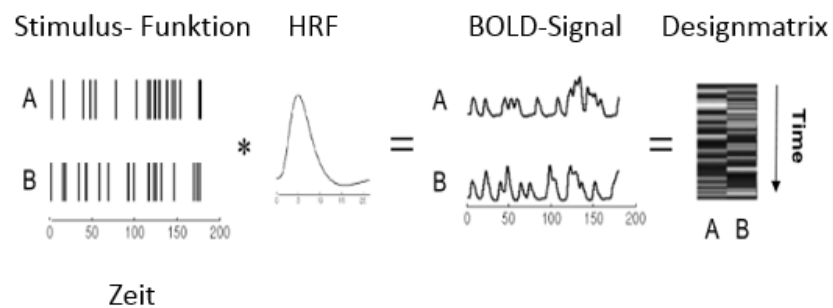


Abbildung 2.7: Beispiel eines Paradigmas mit zwei verschiedenen Stimulusfunktionen A und B, welche jeweils mit der Standard-HRF gefaltet werden, um zwei verschiedene BOLD-Signalverläufe vorhersagen zu können. Diese werden in der Designmatrix modelliert, um eine Aussage über signifikante Effekte der Stimuli auf den Signalverlauf treffen zu können.

3 Fragestellung und Hypothesen

Vieles deutet bei ADHS auf das Vorliegen einer sensorischen Modulationsstörung. Diese Störung äußert sich vor allem als SOR- einer gesteigerten Hypervigilanz und Reaktion gegenüber Umweltreizen. Als ursächlich wird eine Störung in kortikalen Inhibitionsmechanismen vermutet. Eine verringerte sensorische Detektionsschwelle konnte bisher nur beim Geruchssinn nachgewiesen werden, wobei der zugrunde liegende Mechanismus noch unklar ist. In der vorliegenden Studie soll mittels fMRT geprüft werden, ob bei der Verarbeitung olfaktorischer und trigeminaler Chemoreize kortikale/subkortikale Veränderungen bei ADHS vorliegen und ob ein Zusammenhang zwischen den Veränderungen im olfaktorischen System und der Riechleistung sowie des BO-Volumens besteht.

3.1 Fragestellung zur Validität des eingesetzten fMRT-Paradigmas

Die Abbildung chemosensorischer Prozesse mittels eingesetztem fMRT gilt dann als valide, wenn im Kontrast zu Reinluft Aktivierungen in den typischen Hirnregionen chemosensorischer Reizverarbeitung erzeugt werden. Die Erwartungshaltung gegenüber diesen Regionen stützt sich hierbei auf die empirische Datenlage in der Literatur (bei vergleichbarem Setting). Es werden keine Vermutungen bzgl. der Lateralisierung aufgestellt und daher die ROI-Analysen bilateral durchgeführt.

1) Es wird vermutet, dass der rein olfaktorische Geruchsstoff PEA im Kontrast zu Reinluft Aktivierungen in den Hirnstrukturen olfaktorischer Reizverarbeitung evoziert.

Gemäß den Ergebnissen zahlreicher bildgebender Studien zur olfaktorischen Wahrnehmung sollten bei rein olfaktorischer Stimulation im Kontrast zu Reinluft Aktivierungen in Regionen des sekundären sowie tertiären olfaktorischen Kortex auftreten. Der PIR stellt die Hauptkomponente des sekundären Regelkreises dar und ist direkt mit dem BO verbunden (Zelano et al., 2005). Zwar zeigt er eine rapide Habituation, dies wird jedoch durch ein ausreichendes ISI verhindert. Einige Studien scheiterten daran, Aktivierungen im PIR bei Kontrastierung mit Reinluft nachzuweisen. Hier wurde vermutet, dass der PIR zumindest teilweise durch den motorischen Mechanismus des „Sniffings“ aktiviert und diese Aktivierung bei Kontrastierung mit Reinluft somit eliminiert wird (Sobel et al., 1998). Allerdings konnte in zahlreichen Studien bei Geruchsinhalation vs. Reinluft Aktivierung in dieser Struktur nachgewiesen werden (Seubert et al., 2013). Amygdala und OFC gehören

ebenso zu den klassischen Strukturen olfaktorischer Verarbeitung und werden mit der Kodierung von Intensitäts- und Hedonik-Eindrücken assoziiert (Anderson et al., 2003; Rolls, Kringelbach & de Araujo, 2003). Die Bedeutung aller drei Regionen wurde in einer Metaanalyse zur olfaktorischen Verarbeitung bestätigt (Seubert et al., 2013).

2) *Es wird vermutet, dass der trigeminale Geruchsstoff Menthol im Kontrast zu Reinluft Aktivierungen in den Hirnstrukturen trigeminaler sowie olfaktorischer Verarbeitung evoziert.*

Menthol ist ein bimodaler Geruchsstoff mit stark trigeminaler Komponente (Laska, Distel & Hudson, 1997). Trigeminaler/bimodaler Chemostimuli evozieren via Verschaltung im Thalamus auch Aktivierungen in den Strukturen olfaktorischer Reizverarbeitung. Daher wird bei Stimulation mit Menthol im Kontrast zu Reinluft Aktivierung im PIR, der Amygdala und im OFC vermutet, wie mehrmals in Studien zur trigeminalen Verarbeitung gezeigt werden konnte (Albrecht et al., 2010; Lombion et al., 2009; Seubert et al., 2013). Darüber hinaus wird eine Beteiligung des primären somatosensorischen Kortex (Gyrus postcentralis) angenommen. Hier werden trigeminale Reize nach Verschaltung im Hirnstamm und Thalamus verarbeitet (Hummel, Doty & Yousem, 2005) und dem bewussten Eindruck zum Beispiel kühlender oder stechender Stimulus-Eigenschaft zugänglich gemacht.

3.2 Haupthypothesen zur neuronalen Verarbeitung chemosensorischer Stimuli bei ADHS

Romanos und Kollegen (2008) gelang es, eine gesteigerte olfaktorische Sensitivität bei unmedizierten Kindern mit einer ADHS nachzuweisen. Bei Medikation mit MPH normalisierte sich der Befund, was die Rolle von Dopamin in den Fokus der Ursachenforschung rückt. Unklar ist, ob die beobachtete Hypersensitivität in Veränderungen zentraler Reizverarbeitung begründet liegt oder ob es sich um einen Mechanismus auf Ebene des BO bzw. des peripheren Nervensystems handelt (beide Systeme sind von dopaminergem Transmission abhängig (Aboitiz et al., 2014; Hegg & Lucero, 2004; O'Connor & Jacob, 2008)). In der vorliegenden Studie soll mittels fMRT überprüft werden, ob bei medikamenten-naiven Kindern mit ADHS Veränderungen in der zentralen Verarbeitung olfaktorischer Stimuli vorliegen und inwiefern diese Veränderungen ebenfalls das trigeminale System betreffen. Veränderungen in neuronalen Schaltkreisen können in Form

von veränderter Aktivierung auftreten und/oder Konnektivität zwischen Hirnregionen. Es sollten daher beide Aspekte analysiert werden.

Befunde über sensorische Modulationsstörungen in anderen Sinnessystemen lassen einen zentralen, multimodalen Mechanismus vermuten. Es gibt viele Hinweise darauf, dass bei Kindern mit einer ADHS Veränderungen in der Wahrnehmung und Verarbeitung verschiedener sensorischer Stimuli vorliegen. Diese Veränderungen äußern sich vor allem als SOR, d.h. einer gesteigerten Reaktion und Hypervigilanz gegenüber Umweltreizen (Lane et al., 2010). Abnorme sensorische Modulation wurde zum Beispiel bei taktiler, auditorischer und olfaktorischer Stimulation nachgewiesen (Ben-Sasson et al., 2014). Defizite in der Interferenzkontrolle redundanter Stimuli sowie die Ausprägung einer SOR werden mit dysfunktionalen zentralen Inhibitionsmechanismen assoziiert (Diamond, 2013; Holstein et al., 2013; Parush et al., 2007). Diese Mechanismen sind eingebettet in einen großen Regelkreis der kognitiven Kontrolle und multimodalen Reizintegration, dessen Elemente sich bei ADHS als defizitär erwiesen haben (Aboitiz et al., 2014; Bush, 2011; Castellanos et al., 2008; Sidlauskaite et al., 2015). Einige Forscher sehen in der Dysregulation dieser dopaminergen Regelkreise die Hauptursache der erhöhten Ablenkbarkeit durch redundante Umweltreize (Aboitiz et al., 2014; Uddin et al., 2008). In zwei Studien zur Konnektivität der großen Regelkreise bei ADHS wurde eine verstärkte Konnektivität innerhalb des Salienz-Netzwerkes, genauer gesagt zwischen Insula und ACC, nachgewiesen (Ji et al., 2011; Yu et al., 2013). Beide Arbeitsgruppen vermuten hier die Ursache für eine Über-Erregbarkeit des Salienz-Netzwerkes bei ADHS und resultierende Distraktibilität. Als Komponenten der kognitiven Kontrolle üben diese Areale einen Einfluss auf die Bewertung sensorischer Stimuli aus, vermögen diese der höher kognitiven Verarbeitung zugänglich zu machen oder sie im Dienste der Interferenzkontrolle zu inhibieren. Der PIR integriert sowohl olfaktorische als auch trigeminale Geruchsstoffe und übt als zentrifugale Top-Down Kontrolle Einfluss auf die BO-Erregungsleitung und somit auf die Sensitivität gegenüber olfaktorischen Stimuli aus (Boyd et al., 2012; Gray & Skinner, 1988), wobei er eine starke Vernetzung zu multimodalen Hirnarealen der Reizintegration aufweist (Johnson et al., 2000).

Aufgrund der aktuellen Studienlage zum Vorliegen einer multimodal-sensorischen Modulationsstörung und der Hinweise auf zugrundeliegende kortikale Mechanismen wird vermutet, dass Kinder mit einer ADHS:

- 1) *Eine erhöhte Aktivierung in Hirnarealen der multimodalen Reizintegration bzw. der Reizsalienz-Bewertung sowohl bei Stimulation mit PEA als auch Menthol aufweisen. Dies impliziert Hyperaktivierungen in zum Beispiel der Insula oder dem ACC.*
- 2) *Eine verstärkte Konnektivität des PIR zu Arealen multimodaler Reizintegration bzw. dem Salienz-Netzwerk (Insula und ACC) bei Stimulation sowohl mit PEA als auch Menthol zeigen.*

Das olfaktorische System unterscheidet sich von anderen Sinnessystemen durch seinen extrem plastischen primären sensorischen Kortex (BO), dessen Form und Funktion äußerst vulnerabel gegenüber dopaminergischer Dysfunktion aller Verarbeitungsebenen ist. Dies könnte die Exklusivität der olfaktorischen Hypersensitivität erklären: In diesem System addieren sich periphere, intra-bulbäre sowie kortikale (zum Beispiel im Salienz-Netzwerk) Dopamin-Dysfunktionen, welche in ihrer Gesamtheit zur Ausprägung einer mangelnden Signalinhibition und, begünstigt durch die hohe BO-Plastizität, zu einer dauerhaften olfaktorischen Hypersensitivität führen können. Kinder mit einer ADHS nehmen olfaktorische Geruchstimuli dadurch vermutlich intensiver wahr und bewerten diese dementsprechend wiederum mit höherer Salienz (Downar et al., 2002) als zum Beispiel trigeminale Reize. Dies entspräche einer selbstverstärkenden Rückkopplung zwischen erhöhter Salienz-Zuschreibung und olfaktorischer Sensitivität.

Es werden daher folgende Hypothesen aufgestellt:

- 3) *Die Hyperaktivierungen im Salienz-Netzwerk bei ADHS sind stärker bei olfaktorischer als bei trigeminaler Stimulation.*
- 4) *Die erhöhte Konnektivität zum Salienz-Netzwerk bei ADHS ist stärker bei olfaktorischer als bei trigeminaler Stimulation ausgeprägt.*

4 Stichprobe und Methoden

4.1 Stichprobe

4.1.1 Rekrutierung und erste Selektion

Zur Rekrutierung aller Studienteilnehmer dienten informative Flyer, eine Annonce in einem Familienmagazin, sowie die arbeitsgruppeninterne Datenbank potentieller, d.h. bereits erfolgreich für Studienzwecke rekrutierter Patienten und Probanden. Informative Flyer zur Rekrutierung der Probanden und Patienten wurden an von Kindern bzw. Eltern stark frequentierten Orten ausgelegt. Dies waren Kinderbüchereien, Kinderarzt-Praxen, eine kieferchirurgische Praxis, mehrere Grund- und Gesamtschulen, Sportvereine sowie ein Indoor-Spielplatz. Flyer zur Rekrutierung von Patienten wurden zusätzlich in einer Lernhilfeeinrichtung, in ergotherapeutischen Praxen und bei Kinderpsychiatern- bzw. -Psychologen ausgelegt. Die Informationen auf dem Flyer dienten einer ersten Selektion. Gesucht wurden Jungen im Alter von 7-13 Jahren mit und ohne ADHS-Diagnose. Der Großteil der Patienten wurde über die Ambulanz der Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie ZIP gGmbH in Kiel erreicht. Hierbei informierten die behandelnden Therapeuten die Eltern der Kinder, welche für die Studienteilnahme geeignet erschienen. Als geeignet betrachtet wurden Kinder mit mindestens einer ADHS-Verdachtsdiagnose. Außerdem sollte das Kind bzgl. einer MPH-Medikation naiv sein bzw. musste die medikamentöse Therapie mindestens ein Jahr vor der Studienteilnahme abgeschlossen worden sein.

4.1.2 Ein-und Ausschlusskriterien

Das Telefoninterview

In einem ersten telefonischen Interview wurde über die Studie informiert und die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien abgeklärt (siehe Anhang A). Bei Verneinung aller Ausschlusskriterien wurde den Eltern eine eMail mit dem Infomaterial (siehe Anhang B) zum Studienablauf sowie den Risiken einer MRT-Messung zugesandt. Das Infomaterial lag in Form einer Erwachsenen (Anhang B1)- sowie einer Kinderversion vor (Anhang B2). Die Eltern sollten nach gründlichem Lesen der Informationen mit ihrem Kind über eine Absage oder Zusage zur Teilnahme entscheiden. Es folgte eine Terminabsprache zur diagnostischen Sitzung. Es wurden außerdem eine Reihe demografischer Rahmendaten und anderer Informationen erfragt (Name des Kindes und der Eltern, Anschrift, Geburtsdatum, aktuelle besuchte Klasse und Schulform, aktueller Stand der schulischen Leistungen und bisheriger

Kontakt zu psychologischen Beratungsstellen). Darüber hinaus sollten die Eltern angeben, ob ihr Kind in der Vergangenheit an einer schulischen Diagnostik zur Leserechtschreibschwäche teilgenommen hat. Wurde bejaht, so wurde das schriftliche Einverständnis des Erziehungsberechtigten eingeholt und die betreffende Schule kontaktiert, um den Befund des Intelligenztests anzufordern.

Folgende Einschlusskriterien wurden telefonisch abgeklärt und bei allen potentiellen Studienteilnehmern angelegt:

- Geschlecht: männlich
- Alter: zwischen 7 und 13 Jahren
- keine chronischen Erkrankungen der oberen Atemwege (zum Beispiel chronische Sinusitis)
- keine Gabe von Corticosteroiden bei Vorliegen einer chronischen bronchialen Erkrankung
- MRT-Tauglichkeit (zum Beispiel keine magnetisierbaren chirurgischen Implantate, keine feste Zahnsperre)
- Geburtsgewicht nicht unter 1500g
- keine psychiatrisch/neurologischen Erkrankungen (bei Patienten: außer ADHS) wie Schädel-Hirn Traumata oder Hirntumore.

Probanden mussten außerdem folgendes Kriterium erfüllen:

- kein Verdacht auf das Vorliegen einer ADHS

Patienten mussten außerdem folgende Kriterien erfüllen:

- MPH-Naivität. Falls nicht gegeben, sollte die Medikation mindestens ein Jahr zurückliegen und die Dauer der Einnahme nicht länger als sechs Monate betragen haben. Durch dieses Kriterium sollte vermieden werden, Kinder mit kortikalen Veränderungen im dopaminergen System aufgrund einer MPH-Langzeitmedikation in die Stichprobe aufzunehmen.
- Es musste bereits eine ADHS diagnostiziert worden sein bzw. durch die Ambulanz eine Verdachtsdiagnose vorliegen. Dies sollte die Zahl unnötig durchgeführter, zeitaufwändiger Diagnostiksitzen verringern.

Die Diagnostik-Sitzung: Teilnahmekriterien nach standardisierten Verfahren

Kinder, welche die Einschlusskriterien des Telefoninterviews erfüllten, wurden mit ihren Eltern zur ausgiebigen Diagnostik-Sitzung eingeladen, deren Ablauf in Abschnitt 4.5 dargelegt wird. Dies geschah im Falle von 38 Patienten und 25 Probanden. Die Diagnostiksitzung diente dem Ein- oder Ausschluss zur Studienteilnahme mittels standardisierter Verfahren, welche in Abschnitt 4.3.1 erläutert werden.

Folgende Einschlusskriterien galten für alle Teilnehmer:

- keine psychiatrischen Erkrankungen wie affektive Störungen und Schizophrenie, Zwangserkrankungen oder Essstörungen (erhoben mit dem klinischen Interview K-SADS-PL)
- kein unterdurchschnittlicher IQ (< 85) (getestet mit dem CFT-20 R bzw. CFT-1)
- Pubertätsstatus höchstens „beginnende Pubertät“ (gemessen mittels PDS)

Gilt nur für Patienten:

- ausreichende Hinweise für das Vorliegen einer ADHS. Dieses Kriterium wurde mit Hilfe des diagnostischen Interviews (K-SADS-PL) evaluiert und mittels CBCL-Checklist untermauert.

Gilt nur für Probanden:

- alle Syndrom-Items (außer „körperliche Beschwerden“ und „sozialer Rückzug“) der CBCL/4-18 durften höchstens einen T-Wert von 60 aufweisen. Damit wurden an die gesunden Probanden konservativere Kriterien als an die Patienten angelegt.

Zwölf der Patienten wurden von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen, da sich die Vordiagnose einer ADHS durch das Elterninterview nicht bestätigt hatte. Drei weitere Patienten erfüllten zwar nach der Diagnostiksitzung alle Voraussetzungen für eine weitere Teilnahme, konnten jedoch nicht an der MRT-Messung teilnehmen. Grund hierfür war in einem Fall der Umzug der Familie, in einem anderen Fall verhinderte der Beginn einer MPH-Therapie die Teilnahme. Bei einem weiteren Jungen war ein Elternteil doch nicht mit der MRT-Messung einverstanden. Darüber hinaus wurde ein Patient aufgrund von chronischer Corticoid-Einnahme (Asthmathherapie) nachträglich ausgeschlossen. Es wurden somit insgesamt 16 Patienten von der MRT-Messung ausgeschlossen. Von den 25 Probanden

wurden insgesamt fünf aufgrund von auffälligen Diagnostikwerten ausgeschlossen. Bei zwei dieser Kinder wurde ein subklinisches ADHS diagnostiziert, bei einem Probanden bestand der subjektive Eindruck autistischer Züge mit außerdem sehr hohem IQ von 130. Einer der Jungen zeigte im Depressionsinventar (DIKJ) pathologisch erhöhte Werte (T-Wert = 60), ein weiterer T-Werte über 60 in verschiedenen Skalenitems der CBCL.

Ausschluss während der Studienteilnahme

Nach ausführlicher Diagnostiksitzung verblieben 22 Patienten und 20 Probanden im Pool der Studienteilnehmer und wurden zur MRT-Messung eingeladen. Einige dieser Kinder wurden dennoch im Laufe oder nach der MRT-Sitzung von der Testung ausgeschlossen. Dies geschah im Falle von 7 Patienten und 4 Probanden. Im Falle von vier Patienten musste die MRT-Messung aufgrund von Angst oder Unwohlsein abgebrochen werden. Eine weitere Messung konnte aufgrund starker Hyperaktivität und extremer Bewegung eines Patienten nicht durchgeführt werden. Die Daten eines Patienten sowie eines Probanden wurden nachträglich aufgrund eines stark verkleinerten BO (mehr als 2 SD unterhalb des Gesamtdurchschnitts) von der weiteren Analyse ausgenommen. Im Falle eines Probanden stellte sich erst während der Messung eine Tic-Störung heraus, welche bei der Diagnostik-Sitzung von den Eltern nicht angegeben wurde. Dieser Proband wurde daraufhin ebenfalls von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

4.1.3 Die finale Stichprobe

Die finale Stichprobe bestand aus 15 Patienten und 16 Probanden. Die genaue Stichprobenbeschreibung findet sich in Tabelle 4.1.

Tabelle 4.1: Finale Stichprobenbeschreibung der 15 Patienten und 16 Probanden

	Patienten	Probanden	Statistik (p-Wert)
	[Mittelwert±SD]	[Mittelwert ±SD]	
Alter (Jahre)	10,4 ± 1,6	10,6 ± 0,88	0,735
Intelligenz (IQ)	101,2 ± 13,4	107,8 ± 12,8	0,179
Pubertätsstatus	3,2 ± 0,6	3,1 ± 0,3	0,654
CBCL-Skalen (T-Werte)			
Sozialer Rückzug	62,9 ± 9,5	52,6 ± 4,5	0,001
Körperliche Beschwerden	61,7 ± 10,8	55,8 ± 4,8	0,055
Angst/Depressivität	62,7 ± 7,8	50,9 ± 2,1	≤ 0,001
Soziale Probleme	66,5 ± 11,0	51,3 ± 2,4	≤ 0,001
Schizoid/Zwanghaft	56,6 ± 9,2	50,5 ± 2,3	0,016
Aufmerksamkeitsprobleme	71,2 ± 7,0	50,3 ± 1,3	≤ 0,001
Dissoziales Verhalten	63,5 ± 9,1	51,4 ± 2,8	≤ 0,001
Aggressives Verhalten	67,7 ± 9,5	50,9 ± 2,1	≤ 0,001
Internalisierend	64,1 ± 8,4	50,1 ± 5,6	≤ 0,001
Externalisierend	66,3 ± 9,5	44,3 ± 7,7	≤ 0,001
Gesamtwert	68,9 ± 8,0	45,8 ± 5,3	≤ 0,001
Depressionsindex (DIKJ T-Wert)	53,3 ± 12,5	42,3 ± 7,1	0,005

Cut-Off des Normalbereiches ist ein T-Wert von < 65 in den CBCL-Syndrom-Skalen und ein T-Wert von < 70 bei den Skalen Externalisierend, Internalisierend und Gesamtwert. Werte darüber sind pathologisch.

Bei sieben der 15 ADHS-Patienten wurde der kombinierte Typ diagnostiziert (314.01), bei sechs der vorwiegend unaufmerksame (314.0) und bei zweien der vorwiegend hyperaktive/impulsive Subtyp (314.01). Vier der Patienten mit diagnostiziertem Mischtypus sowie drei mit einem vorwiegend unaufmerksamen Typus zeigten eine oppositionelle Störung des Sozialverhaltens (313.81). Jeweils ein Patient mit der Diagnose des gemischten Typus und des vorwiegend unaufmerksamen Typus litten unter einer nichtorganischen Enuresis (307.6). Zur Übersicht der verschiedenen Subtypen sowie deren Komorbiditäten siehe Tabelle 4.2.

Tabelle 4.2: Stichprobenbeschreibung nach ADHS- Subtypen und Komorbiditäten

Subtypus	Häufigkeit	Komorbidität	Häufigkeit
Gemischt	7	313.81	4
		307.6	1
Impulsiv/Hyperaktiv	2	-	-
Unaufmerksam	6	313.81	3
		307.6	1

4.2 Methoden

4.2.1 Testmaterial zur Stichprobenselektion

K-SADS-PL

Der K-SADS-PL (Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version) (Übersetzung und Adaptation: Delmo et al., 2001) stellt ein semistrukturiertes Interview dar, welches sich auf eine Altersnormgruppe von 6-18 Jahren bezieht. Das Interview eignet sich zur Testung einer Reihe von psychiatrischen Erkrankung, wobei sowohl der aktuelle als auch der zurückliegende Schweregrad der Symptomatik erfasst wird. Kind und Eltern wurden getrennt voneinander von einem geschulten Psychologen befragt. Bei Patienten diente die Durchführung zur Überprüfung der bereits bestehenden ADHS-Diagnose nach den DSM-V Diagnosekriterien, wohingegen diese bei den Probanden ausgeschlossen werden sollte. Des Weiteren sollten bei allen Studienteilnehmern das Vorliegen weiterer psychiatrischer Störungen ausgeschlossen werden. Die Durchführung nimmt ca. 60-90 Minuten in Anspruch und gliedert sich wie folgt: Zu Beginn wurde ein unstrukturiertes Eingangsinterview geführt, welches der Erfassung demografischer Daten, zurückliegender psychiatrischer Behandlungen, der Schulleistung, des sozialen Umfeldes und der Interessen des Kindes dient. Es folgt das Screening-Interview, durch welches alle Hauptsymptome der aufgelisteten Störungen abgeklärt werden (aktuelle sowie schwerste zurückliegende Phase). Es können Erweiterungsinterviews durchgeführt werden wenn klinische Hinweise für Basissymptome der jeweiligen Störung vorliegen. Mittels dieser Erweiterungsinterviews kann das Vorliegen folgender Störungen überprüft werden: affektive und psychotische Störungen, Angst-und Verhaltensstörungen sowie Drogenmissbrauch. Das

Erweiterungsinterview zu Aufmerksamkeits-Hyperaktivitätsstörung wurde in jedem Fall durchgeführt. Es folgte die zusammenfassende Auswertung beider Interviews: des Kindes sowie des Elternteils. Im Zweifelsfalle ausschlaggebend für die Diagnose war jedoch das Interview des Elternteils. Zur Unterstützung der Diagnostik wurden außerdem die Zeugnisse des Kindes begutachtet. Die Ergebnisse des K-SADS-PL waren ein Teilnahmekriterium.

CBCL/4-18

Der CBCL/4-18 ist ein Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen eines Alters von 4 bis 18 Jahren. Die Checkliste wurde in der deutschen Adaptation verwendet (Döpfner et al., 1998) und umfasst drei Kompetenz-Items (Aktivität, soziale Kompetenz und Schule) sowie acht Syndrom-Items (sozialer Rückzug, körperliche Beschwerden, Angst/Depressivität, soziale Probleme, schizoid/zwanghaft, Aufmerksamkeitsstörung, Dissoziales Verhalten, Aggressives Verhalten). Der jeweilige Elternteil benötigt für die Bearbeitung der Checkliste ca. 15 Minuten. Zur Auswertung können Indizes aus den jeweiligen Syndrom-Items sowie den zusammenfassenden Items Internalisierung, Externalisierung und dem Gesamtwert des Verhaltens gebildet werden. Die ermittelten T-Werte gaben Aufschluss über Verhaltensauffälligkeiten der Kinder bzw. über ADHS-spezifische Komorbiditäten. T-Werte in den einzelnen Syndrom-Skalen ab 70 werden als klinisch auffällig eingeschätzt. In den zusammenfassenden Items gelten T-Werte ab 64 als krankhaft. Außerdem konnten mit Hilfe der CBCL die Ergebnisse der K-SADS-PL Diagnostik untermauert werden. Die Ergebnisse der CBCL waren im Falle der Probanden ein Teilnahmekriterium.

CFT 20-R

Der CFT 20-R stellt die deutsche Version des *Culture Fair Intelligence Test* (Cattell, 1940). Die revidierte Fassung des CFT 20 zeigt eine verbesserte Differenzierung im oberen Leistungsbereich (Weiß, 2006). Der Test misst die sogenannte Grundintelligenz basierend auf dem Modell der „General Fluid Ability“ nach Cattell. Vorteil dieser Testung gegenüber zum Beispiel dem HAWIK (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder) ist die Sprachfreiheit, welche eine kultur- und sprachübergreifende Anwendung ermöglicht. Außerdem ist für die Durchführung kein großer Zeitaufwand nötig (maximal 30 Minuten, bei Bearbeitung des ersten Testteils). Es liegen Normwerte für Kinder von 8;5-19 Jahren sowie für Erwachsene von 20-60 Jahren vor. Folgende Untertests werden bearbeitet: Reihenfortsetzen, Klassifikationen, Matrizen und topologische Schlussfolgerungen. Nach

ausführlicher Instruktion, wobei mittels Übungsaufgaben darauf geachtet wurde, dass alle Kinder die Regeln verstanden, bearbeiteten die Studienteilnehmer die vier Untertests allein. Die Studienleiterin verblieb während der Bearbeitung im Raum und stoppte die Zeit für die einzelnen Untertests. Es wurde lediglich Teil 1 bearbeitet, wobei die Kinder die maximale Testzeit zur Verfügung hatten (Ausgewertet wurde schließlich nur die minimale Testzeit, da für drei der Patienten und einen der Probanden in der finalen Stichprobe lediglich Testwerte für die Minimalzeit vorlagen). Ein ermittelter IQ-Wert von unter 85 bzw. über 130 führte zu Ausschluss.

CFT 1-R

Der CFT 1-R ist anwendbar bei jüngeren Kindern von 5;3 bis 9;11. So wie der oben beschriebene CFT 20-R erfasst auch dieser Test die Fähigkeit, formal-logische Problemstellungen nonverbal zu lösen (Weiß & Osterland, 2012). Kinder mit minderen sprachlichen Fähigkeiten oder Kinder mit Migrationshintergrund werden somit nicht benachteiligt. Der Test kann als Kurzform mit Minimalzeit und/oder in Langform mit verlängerter Testzeit durchgeführt werden. Er besteht einerseits aus dem 1. Teil mit den Untertests Substitutionen, Labyrinth und Ähnlichkeiten, andererseits aus dem 2. Teil mit den Untertests Reihen fortsetzen, Klassifikationen und Matrizen. Im Zuge der vorliegenden Studie wurden beide Teile mit verlängerter Testzeit durchgeführt. Die Bearbeitung erfolgte wie beim CFT 20-R jedoch blieb die Studienleiterin während der Testung in unmittelbarer Nähe neben den Kindern sitzen, um starke Unkonzentriertheit zu dokumentieren. Wie schon im Falle des CFT 20-R geschah die Abschätzung des IQ auch hier nur unter Minimalzeit. Ein ermittelter IQ-Wert von unter 85 bzw. über 130 führte zu Ausschluss.

PDS

Das pubertäre Entwicklungsstadium der Kinder wurde mit Hilfe der deutschen Version der *Pubertal Developmental Scale* (PDS) (Watzlawik, 2009) erhoben. Der Fragebogen wurde von einem Elternteil ausgefüllt und dient der Einteilung in eines der fünf Pubertätsstadien: präpubertär, beginnende Pubertät, mitten in der Pubertät, fortgeschrittene Pubertät, postpubertär. Der Status „mitten in der Pubertät“ war ein Ausschlusskriterium (Anhang D).

4.2.2 Testmaterial zur Erhebung von Störvariablen

DIKJ

Der DIKJ (Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche) kann für einen Altersbereich von 8-16 Jahren angewendet werden und dient der Erfassung der Schwere einer depressiven Symptomatik (Stiensmeier-Pelster et al., 2000). Nach Abschätzung der Lesefähigkeit durch die Versuchsleiterin (die Kinder sollten Übungsfragen laut vorlesen) wurde der Fragebogen von den Kindern selbst ausgefüllt. Falls die jüngeren Kinder Schwierigkeiten hatten, die Fragen zu lesen und zu verstehen, wurden ihnen die Fragen vorgelesen. Hierbei wurde sehr darauf geachtet, die Fragen ohne suggestive Betonung vorzulesen. Der Test ist sehr ökonomisch hinsichtlich Bearbeitungs- (ca. 10-15 Minuten) und Auswertungszeit (5 Minuten). Er umfasst 26 Items, die jeweils eine Entscheidung zwischen drei Antwortmöglichkeiten umfassen. Der Test gibt keine Auskunft darüber, ob eine Depression im pathologischen Sinne vorliegt, es erfolgt lediglich eine Abschätzung der depressiven Symptomatik. Depressionen können einen Einfluss auf die Riechleistung, Bulbusgröße oder die subjektiv wahrgenommene Geruchsqualität haben (Clepce et al., 2010; Negoias et al., 2010).

4.2.3 Die Apparatur

4.2.3.1 Das Olfaktometer

Das verwendete Olfaktometer wurde im Zuge einer vorherigen Studie gebaut und bereits erfolgreich zur Präsentation chemosensorischer Stimuli eingesetzt (Könnecke, 2009). Es wurde nach den Richtlinien gemäß Lorig et al. (1999) und DeWijk et al. (1996) konstruiert und war angelehnt an den Bau von Prehn-Kristensen und Kollegen (2009) sowie Prehn (2007). Mit der von uns verwendeten Konstruktion wurde gewährleistet, dass die Stimuli mit konstantem Luftstrom von höchstens 3 l/ min präsentiert werden konnten. Die Ventileigenschaften mussten derart sein, dass diese eine zeitlich zuverlässige Darbietung der Stimuli sicherstellten. Dies wurde regelmäßig durch die eingebauten Flussmesser kontrolliert. Außerdem bestanden fast alle Bauteile des Olfaktometers aus geruchsneutralen Materialien (PTFE, Glas). Lediglich die Rückschlagventile waren aus nicht-geruchsneutralem Material. Diese nahmen jedoch nur ca. 2% der jeweiligen Schlauchverbindung zwischen Magnetventil, Geruchskammer und Atemmaske ein. Um die Wegstrecke zwischen Geruchskammern und Atemmaske zu minimieren, war es notwendig, dass das Olfaktometer aus zwei Konstruktionseinheiten bestand: zum einen das Steuermodul

mit den Magnetventilen (aufgebaut im MRT-Kontrollraum), zum anderen das metallfreie Aufbereitungsmodul mit den Geruchskammern, welches gefahrenlos in unmittelbarer Nähe zum MRT aufgestellt werden konnte. Es folgt eine detaillierte Beschreibung der Konstruktion, da im Vergleich zur Aufbau von Könnecke (2009) einige Änderungen vorgenommen wurden. Die Beschreibung ist inhaltlich gegliedert entsprechend den zwei verschiedenen Einheiten Steuermodul und Aufbereitungsmodul. Die Schlauchsysteme beider Module waren mittels Glaskupplungen miteinander verbunden (siehe Abbildung 4.1). Innerhalb des Aufbereitungsmoduls stellten Rückschlagventile (Polystyrol) die Bindung zwischen den Schlauchabschnitten. Als zusätzliche Abdichtung der Verbindungen diente in allen Fällen geruchsneutrales Teflonband (PTFE-Gewindedichtband).

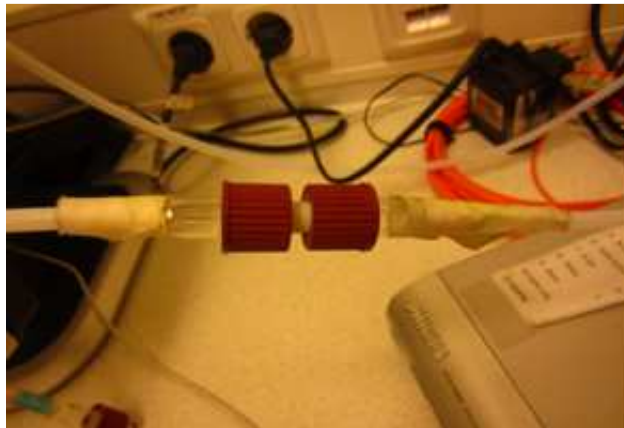


Abbildung 4.1: Gläserne Schraubkupplung zwischen zwei Schlauchstrecken

Das Steuermodul

Das Steuermodul (siehe Abbildung 4.2) diente der Regulation der Flussrate und Verteilung der Druckluft auf die verschiedenen Kanäle sowie der Ansteuerung der Magnetventile über den angeschlossenen Computer.

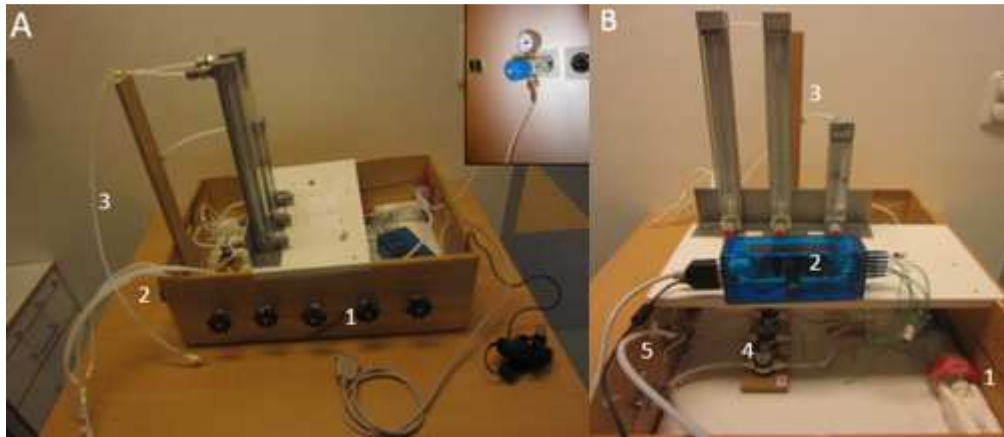


Abbildung 4.2: Das Steuermodul. A Seitenansicht des Gerätes mit Abbildung der Druckluftzufuhr aus dem MRT-Raum (kleines Foto). 1 = Räder zur manuellen Regulation der Messingventile, 2 = PFTE-Schläuche der Stimulus-/Interstimulusluft, 3 = PFTE-Schlauch der Trägerluft. B Frontalansicht des Gerätes. 1 = Aktivkohlefilter in abgedichtetem Glasrohr, 2 = Parallel Port Interface, 3 = Durchflussmesser (zwei große für Trägerluft, ein kleines für Stimulus-/Interstimulusluft, 4 = 2-Wege-Magnetventile, 5 = manuell regulierbare Messingventile

Über den Druckluftanschluss im MRT-Raum gelangte die Druckluft in das PFTE-Schlauchsystem des Olfaktometers. Mittels Druckmessgerät wurde der Druck, mit welchem die Luft in das Gerät strömt, auf 0,8 bar geregelt. Bei diesem Druck wies die Flussrate die geringsten Fluktuationen auf und erlaubte einen möglichst konstanten Einstrom. Bei höherem Druck konnte es passieren, dass sich Bindungen zwischen Schläuchen lösten. Ein Aktivkohlefilter, befestigt in einem mit Silikonringen abgedichtetem Glasrohr von 30 cm Länge, reinigte die Luft zunächst von Feinpartikeln, welche sonst zu einer Geruchskontamination führen konnten. Nach der Reinigung gelangte die Luft mittels Y-Verteilerstück aus Glas in die drei Durchflussmesser und wurde damit in Stimulus-/Interstimulusluft (ein Durchflussmesser) sowie Trägerluft (zwei Durchflussmesser) aufgeteilt. Mit Hilfe der Durchflussmesser wurde der Gesamtluftstrom auf eine Flussrate von 3 l/min reguliert (2 l/min im Falle der Stimulus-/Interstimulusluft, 1 l/min im Falle der Trägerluft). Die Trägerluft verließ nun das Steuermodul über einen 6 m langen Teflonschlauch.

Die Stimulus-/Interstimulusluft wurde an ein Magnetventil der Firma Parker geleitet. Dieses Ventil lag im stromlosen Zustand geschlossen vor. In diesem Falle wurde die Druckluft in ein System aus 3 Magnetventilen geleitet, von denen jedes stromlos offen vorlag. Je nachdem, welches der drei Magnetventile angesteuert wurde, wurde die Druckluft entweder in die PEA-, die Menthol-, oder die Reinluftkammer des Aufbereitungsmoduls geleitet. Die

Schaltung des entsprechenden Magnetventils während eines Stimulus-Events erfolgte über den Stimulationscomputer. Dieser sendete einen spezifischen Code an das sogenannte Parallel Port Interface. Durch Umschalten des 3-Wege-Magnetventils in den geöffneten Zustand, wurde die Druckluft als Interstimulus-Luft direkt in das Aufbereitungsmodul geleitet. Somit wurde zusätzlich zur Trägerluft abwechselnd Stimulus/Interstimulus-Luft geschaltet und ein konstanter Luftstrom gewährleistet. Abbildung 4.3 erläutert das Schaltungsprinzip.

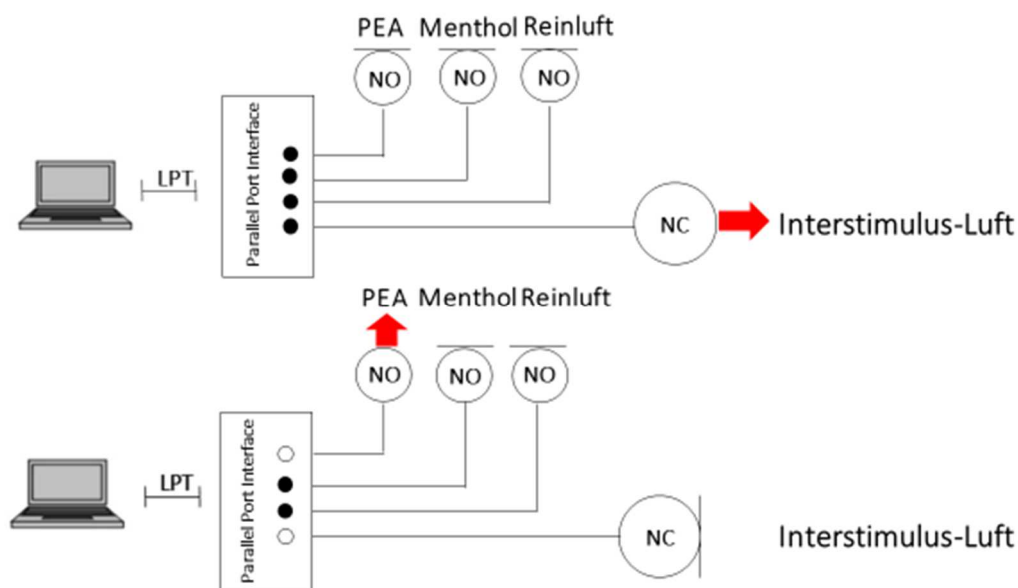


Abbildung 4.3: Schematische Darstellung des Schaltungsprinzips. NO = Normally open, d.h. stromlos offenes Ventil, NC = Normally closed, d.h. stromlos geschlossenes Ventil. Schwarze Kreise = Strom an, weiße Kreise = stromlos

Den Magnetventilen direkt nachgeschlossen befanden sich Messingventile, durch welche der austretende Luftstrom manuell und Stimulus-spezifisch reguliert werden konnte (siehe Abschnitt 4.2.4). Die Interstimulus-Luft wurde nach dem Passieren des Messingventils und vor Austritt aus dem Kontrollraum mit der Druckluft aus dem Reinluft-Magnetventil in einem Schlauch zusammengeführt. Somit verließen vier 6 m lange Schläuche den Kontrollraum (PEA, Menthol, Rein-/ Interstimulusluft sowie Trägerluft).



Abbildung 4.4: Detailansicht der Luftverteilung auf die Magnetventile. 1 = Y-Verteilerstück führt Druckluft den Durchflussmessern zu, 2 = 3-Wege-Magnetventil mit Ableitung links zu den 2-Wege-Magnetventilen sowie untere Ableitung mit ausgehender Interstimulusluft

Das Aufbereitungsmodul

Das hölzerne Aufbereitungsmodul (siehe Abbildung 4.5 A) war aufgrund seiner notwendigen Nähe zum MRT völlig metallfrei. Die vier Schläuche, kommend aus dem Kontrollraum, lagen hier angeschlossen an die jeweilige Geruchskammer. Die Geruchskammern bestanden aus drei braunen Laborglasflaschen der Firma Schott (Schott AG, Mainz, Deutschland), von denen zwei mit jeweils 20 ml Flüssigkeit gefüllt waren (PEA, Menthol). Die in den Schläuchen geführte Druckluft wurde über einen Glaskolben, welcher in einen Silikonring eingelassen war und somit das Glas abdichtete, in die Geruchskammern ein- und wieder ausgeleitet. Die Luft reicherte sich hierbei mit Geruchsmolekülen an. Die Interstimulus- bzw. Reinluft wurde durch ein leeres Glas geleitet. Die Trägerluft passierte keine Geruchskammer, sondern wurde direkt an das Y-Verteilerstück zur Atemmaske (Kindergröße, Silikon) geleitet. Rückschlagventile vor und hinter den Geruchskammern verhinderten den Rückfluss der mit Geruchsmolekülen angereicherten Luft und somit die Kontaminierung des Olfaktometers.

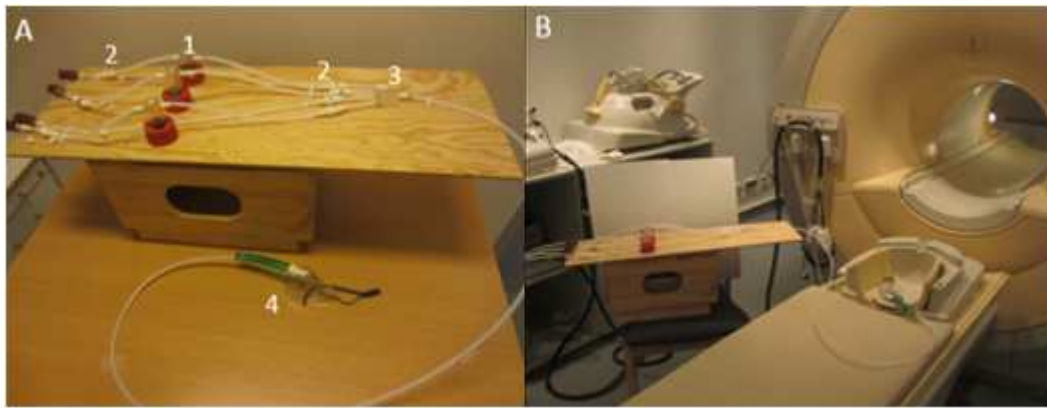


Abbildung 4.5: **A** Das Aufbereitungsmodul. 1 = Geruchskammern, 2 = Rückschlagventile, 3 = Y-Verteilerstück, 4 = Atemmaske aus Silikon **B** Das Aufbereitungsmodul aufgebaut im MRT-Raum

Schalteigenschaften der Magnetventile

Um zu gewährleisten, dass die chemosensorischen Stimuli zeitlich präzise in der Atemmaske eintrafen, musste Kenntnis über die Aufstiegsflanke der einströmenden Druckluft bestehen. Diese hing ab von den Schalteigenschaften der Magnetventile. Diese Eigenschaften wurden in einer vorhergehenden Studie exakt evaluiert (Könnecke 2009). Hierzu wurde das Zeitintervall vom Schalten der Ventile bis zum Einströmen der Luft in die Atemmaske gemessen. Dabei ergab sich, dass Zeitverlauf und Amplituden der einströmenden Luft für alle Geruchskanäle vergleichbar waren. Es wurde eine maximale Amplitude zwischen 1,5 und 2 s erreicht. Diese vorhergehenden Resultate hatten Auswirkung auf den Zeitpunkt des Schaltens der Ventile (siehe Beschreibung des Geruchsparadigmas Abschnitt 4.2.5).

4.2.3.2 MRT-Gerät und Messparameter

Gemessen wurde an dem 3-Tesla Ganzkörper-MRT Philips Intera Achieva (Best, Niederlande) mit einer 8-Kanal-Kopfspule. Die Sequenzparameter zur Aufnahme der funktionellen sowie anatomischen Daten sind Tabelle 4.3 zu entnehmen.

Tabelle 4.3: MRT Messparameter der funktionellen sowie T1-Sequenz

Parameter	Funktionelle T2*-Sequenz	Anatomische T1- Sequenz
Field of View (FOV) [mm ²]	216 x 216	240 x 240
Voxelgröße [mm ³]	3 x 3 x 3	1 x 1 x 1
Anzahl der Schichten	38	160
Anzahl aufgenommener Volumina	552 (3*184)	
Schichtführung	axial	sagittal
Schichtdicke [mm]	3	1
Acquisition order	Ascending	
Time of Echo (TE) [ms]	35.5	3,7
Time of Repetition (TR) [ms]	2500	8,2
Flip Angel	90°	8°
Phasenkodierrichtung	Anterior-Posterior	Anterior-Posterior
Gap	0,3 mm	-

Die Messdatenerhebung bestand aus mehreren MR-Sequenzen. Zuerst wurde ein kurzer Planungs-Scan durchgeführt, um die Lage des Kopfes zu ermitteln. Es folgte der erste von drei Durchgängen des Geruchsparadigmas. Hierzu wurde die 7,5-minütige T2*-Sequenz gefahren. Vor dem nächsten funktionellen Durchgang wurde mittels hochauflösender T1-Sequenz die Hirnanatomie erfasst (fünf Minuten). Nach dem zweiten Durchgang des Geruchsparadigmas folgte die T2*-gewichtete DRIVE-Sequenz zur Darstellung der Bulbus-Anatomie. Diese dauerte 5 Minuten und 42 Sekunden. Den Abschluss bildete der dritte Geruchsdurchgang. Die drei funktionellen Messungen des Geruchsparadigmas dauerten insgesamt 23 Minuten. Um alle Mess-Sequenzen zu durchlaufen verbrachte jedes Kind ungefähr 40 Minuten im MR-Scanner.

4.2.4 Die chemosensorischen Stimuli und Einstellung des Duft-Trägerluft-Verhältnisses

Als chemosensorische Stimuli dienten das olfaktorische und rosig-angenehm riechende (Poellinger et al., 2001) Phenylethylalkohol (PEA) sowie das pfefferminzige L-Menthol. Menthol ist ein monozyklischer Monoterpen-Alkohol und stellt einen bimodalen Stimulus mit stark trigeminaler Wirkung dar (Frasnelli & Hummel, 2003; Laska et al., 1997). In niedrigen Konzentrationen werden nur olfaktorische Rezeptoren angesprochen. Ab mittlerer Stärke kommt es zusätzlich zu Aktivierung des Trigemini, was erst einen kühlenden

Eindruck hinterlässt und sich in hohen Konzentrationen zum Schmerzempfinden steigert (Renner & Schreiber, 2012). Die Auswahl der Chemikalien fußte auf mehreren Kriterien:

Die Geruchsstoffe sollten:

- bei Raumtemperatur mit dem Lösungsmittel stabil in flüssigem Zustand vorliegen
- ein gesundheitlich unbedenkliches Einatmen gewährleistet sein
- als angenehm wahrgenommen werden
- möglichst weit voneinander entfernte Bereiche des olfaktorisch-trigeminalen Spektrums einnehmen

Favorisiert wurde anfangs das rein olfaktorische Vanillin. Doch bei allen durchgeführten Vorversuchen mit den geruchsneutralen Lösungsmitteln 1,2-Propandiol, Mineralöl und bi-distilliertem Wasser lag der Geruchsstoff bei Raumtemperatur kristallisiert vor und ließ sich vor allem bei höheren Konzentrationen nicht zu einer homogenen Lösung verarbeiten. Mineralöl und L-Menthol konnten ebenfalls nicht zu einer homogenen Lösung gebracht werden, sie lagen stets in zwei getrennten Phasen vor. Es wurde sich daraufhin an einen Spezialisten auf dem Gebiet der organischen Chemie gewandt. Doch konnte das Problem nicht gelöst werden. Die finale Entscheidung fiel nach mehreren Vorversuchen auf das bei Raumtemperatur flüssige PEA und den Feststoff L-Menthol mit dem gemeinsamen Lösungsmittel 1,2-Propandiol.

Für das MRT- Geruchsparadigma wurden 20 ml reines PEA sowie 20 ml Menthol (70% (v/v)) in den braunen Laborgläsern der Geruchskammern dargeboten. Die Lagerung zwischen den Messterminen erfolgte in denselben, mit silikonbeschichteten PFTE-Deckel abgedichteten Gläsern bei Raumtemperatur. Zusätzlich wurden die Gläser mit Parafilm luftdicht versiegelt, damit keine Geruchsmoleküle austreten konnten. Die Intensität der Geruchslösungen wurde vor jeder MRT-Messung durch die Studienleiterin subjektiv auf Konsistenz überprüft.

Einstellung des Duft-Trägerluft-Verhältnisses

Kurz vor Beginn jeder MRT-Messung wurden die chemosensorischen Stimuli durch die Studienteilnehmer bzgl. der subjektiv wahrgenommenen Intensität eingeschätzt. Dies wurde unter denselben Bedingungen wie im anschließenden MRT-Paradigma durchgeführt: Die Teilnehmer sahen über den Bildschirm am Ende der Scannerröhre die visuellen Ex- und Inhalationsinstruktionen und nahmen die Stimuli über die Atemmaske wahr. Nach jeder

Stimuluspräsentation (1. Menthol, 2. PEA) sollte die Stärke des Geruchs mittels numerischer Rating Skala eingeschätzt werden (siehe Abbildung 4.6). Hierzu wurde die Skala an einer Stelle im Bereich von 0 (kein Geruch) bis 5 (maximal stark) von den Kindern markiert. Markierungen im Bereich zwischen 1,5 und 3,5 galten hierbei als Sollbereich einer „mittleren Intensität“. War dieses Kriterium erfüllt, so wurden Hedonik und Bekanntheit der Gerüche ebenfalls auf numerischen Rating Skalen abgefragt (siehe Abschnitt 4.2.6). Wurde das Kriterium nicht sofort erreicht bzw. schätzten die Kinder den jeweiligen Stimulus eingangs als schwächer (0-1,5) oder stärker ein (3,5-5), so wurde das Verhältnis zwischen Duft (PEA oder Menthol)- und Trägerluft mittels manueller Regulierung der Messingventile so lange verändert, bis eine „mittlere Intensität“ erreicht wurde. Bei erstmaliger Präsentation waren die Messingventile zur Regulation des Luftstromes für PEA und Menthol beide vollständig geöffnet. Durch Zudrehen der Messingventile konnte das Verhältnis zwischen Duft- und Trägerluft für beide Stimuli unabhängig voneinander gesenkt werden. Diese Herabsenkung erfolgte in 3 Stufen:

- Stufe -1: Herabsenkung der Stimulusluft von 2 l/min auf 1,6 l/min
- Stufe -2: Herabsenkung der Stimulusluft von 1,6 l/min auf 1,0 l/min
- Stufe -3: Herabsenkung der Stimulusluft von 1,0 l/min auf 0,8 l/min

Bei der Regulation der Stimulusluft blieb die Flussrate der Trägerluft konstant bei 1,0 l/min. Somit betrug die Konzentration der Stimulusluft auf Stufe 0 (keine Regulation) 67%, auf Stufe -1 61,5%, auf Stufe -2 50% und auf Stufe -3 44,4%.

Im Falle, dass die Studienteilnehmer den jeweiligen Stimulus als schwächer als von mittlerer Intensität wahrnahmen, wurde die Flussrate der Trägerluft auf die Hälfte reduziert und somit ein Anstieg der Duftluft-Konzentration auf 80% erreicht.



Abbildung 4.6: Numerischen Rating Skala zur Intensitäts-Bewertung

4.2.5 Stimulus-Darbietung

Das Paradigma zur Präsentation der chemosensorischen Stimuli war in einem Event-Related-Design angelegt und wurde mit der Software E-Prime 1 programmiert. Es stellte eine adaptierte Version der von Prehn-Kristensen und Kollegen (Prehn-Kristensen et al., 2009) verwendeten dar.

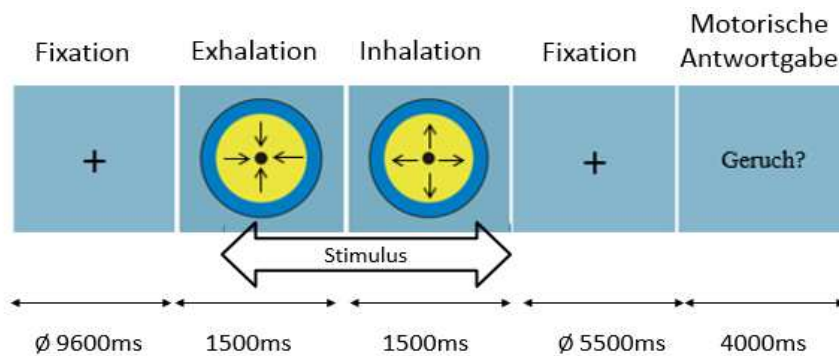


Abbildung 4.7: Zeitlicher Ablauf des chemosensorischen fMRT-Paradigmas

Zu Beginn eines jeden Trials sahen die Versuchsteilnehmer ein zentrales Fixationskreuz von durchschnittlich 9,60 s Dauer (7 bis 12,95 s). Es folgte für 1,5 s eine visuelle Exhalationsinstruktion in Form eines kleiner werdenden Kreises. Die darauf folgende Inhalationsinstruktion (ebenfalls 1,5 s) wurde durch einen größer werdenden Kreis symbolisiert. Auf diese Weise sollte das sich verkleinernde bzw. vergrößernde Lungenvolumen beim Aus- und Einatmen symbolisiert werden. Die Schaltung des entsprechenden Magnetventiles (PEA, Menthol oder Reinluft) erfolgte 500 ms nach Beginn der Exhalationsinstruktion, um zu gewährleisten, dass die Druckluft mit maximaler Stimulus-Konzentration während der Inhalation in die Atemmaske strömt. Nach der Inhalationsinstruktion erschien wieder ein zentrales Fixationskreuz für durchschnittlich 5,55 s (2,6 bis 8,5 s). Im Anschluss wurden die Studienteilnehmer aufgefordert, so schnell wie möglich per Mausklick anzugeben, ob ein Geruch wahrgenommen wurde oder nicht („Ja“ = links, „Nein“ = rechts). Die Studienteilnehmer hatten 3 s Zeit für die Antwortgabe. Wurde keine Antwort gegeben, so erschien ein Ausrufezeichen für die Dauer von 1 s. Dies sollte die Kinder dazu animieren, beim nächsten Mal rechtzeitig zu drücken. Bei zeitgerechter Antwort füllte ein Fixationskreuz das verbleibende Zeitfenster von 4 s minus x. Hiermit endete der Trial. Jeder Trial hatte eine konstante Dauer von 21,5 s. Das Geruchsparadigma war in drei Durchgänge von jeweils 7,5 Minuten geteilt, um den Kindern kleine Pausen

zwischen den funktionellen Messungen zu ermöglichen. Jeder Durchgang bestand aus 21 Trials, von denen jeweils der erste vor der Datenauswertung als Dummy-Trial entfernt wurde. Siehe hierzu Abbildung 4.7.

Gewährleistung der zuverlässigen Stimulusdarbietung

Vor jeder neuen fMRT-Messung wurde sichergestellt, dass alle Schlauchverbindungen fest justiert waren. Hierzu wurde ein Durchflussmesser an die Stelle der Atemmaske geschaltet und kontrolliert, ob es während der Schaltung der Ventile zu Druckverlusten kam. Gefundene Schwachstellen waren hierbei meist die Rückschlagventil-Verbindungen, welche aber im Falle der Ablösung leicht wieder mit Teflonband befestigt werden konnten. Es musste außerdem gewährleistet werden, dass die Stimuli auch während des fMRT-Paradigmas zuverlässig in die Atemmaske einströmten. Die motorische Antwortgabe der Kinder nach jeder Stimulusdarbietung wurde hierzu fortlaufend kontrolliert.

4.2.6 Die subjektive Bewertung der chemosensorischen Stimuli

Die Stimulus-Konzentration wurde vor der Messung individuell so adjustiert, dass die wahrgenommene Stärke der chemosensorischen Stimuli bei jedem Kind „mittlerer Intensität“ entsprach (siehe Abschnitt 4.2.4). Auf Grundlage dieses Kriteriums wurden nun die chemosensorischen Stimuli von den Kindern nach Angenehmheit, Unangenehmheit und Bekanntheit eingeschätzt. Die Bewertung nach diesen vier Kategorien ist in der olfaktorischen Forschung mehrfach erprobt, wobei Angenehmheit und Unangenehmheit jeweils unabhängige Informationen liefern können (Pause et al., 2005). Die Bewertung erfolgte durch Markierung auf numerischen Rating Skalen im Bereich von 0 (Wahrnehmungskategorie trifft nicht zu) bis 5 (Wahrnehmungskategorie sehr stark ausgeprägt) (siehe Abbildung 4.8). Hierbei wurde auch die zuvor eingestellte Intensität nochmals abgefragt. Die Intensitätseinschätzung wurde ebenfalls für Reinluft durchgeführt, um zu überprüfen, ob diese wirklich kein Geruchsempfinden auslöste. Die Befragung zur Intensität und Hedonik wurde nach der MRT-Messung wiederholt, um festzustellen, ob die Stimuli sich in ihrem subjektiven Eindruck während der Testung verändert hatten.

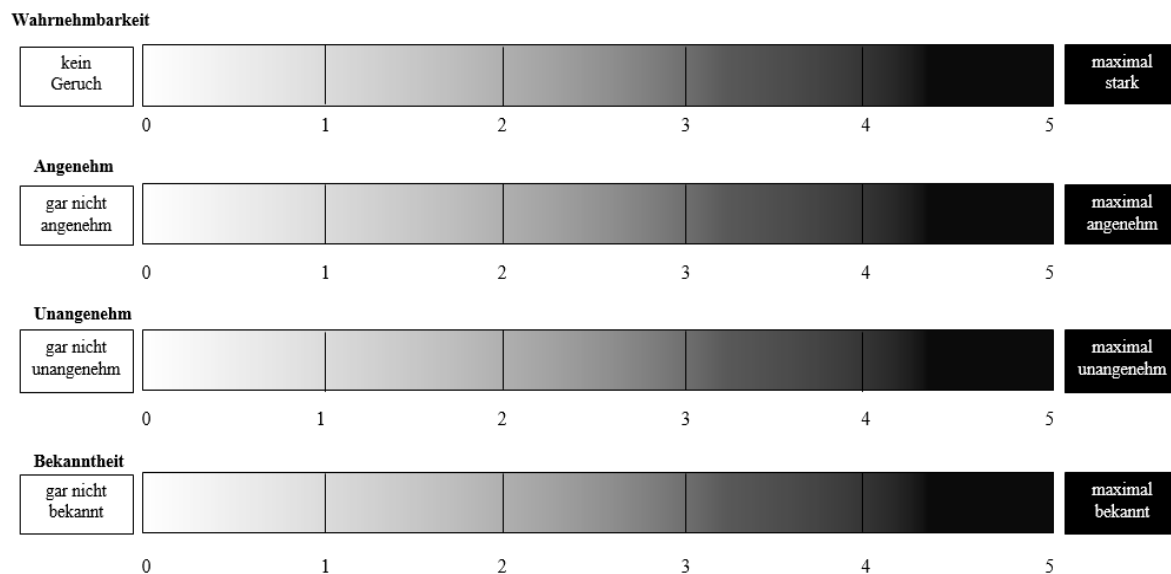


Abbildung 4.8: Numerische Rating Skalen: Intensität, Hedonik und Bekanntheit

4.3 Ablauf der Untersuchungen

4.3.1 Diagnostik-Termin

Diejenigen Kinder, welche die Einschlusskriterien des Telefoninterviews erfüllten, wurden mit ihren Eltern zur ausgiebigen Diagnostik-Sitzung eingeladen. Diese diente dem Ein- oder Ausschluss zur Studienteilnahme mittels standardisierter Verfahren. Der Termin dauerte ca. 2,5 Stunden und setzte sich zusammen aus der neuropsychologisch/psychiatrischen Diagnostik sowie der Erhebung von Verhaltensdaten (olfaktorische und trigeminale Detektionsschwelle, Geruchsdiskriminationstest). Da diese Verhaltensdaten im Zuge einer medizinischen Doktorarbeit erhoben wurden, werden sie nicht im Methodenteil der vorliegenden Arbeit beschrieben. Das jeweilige Kind wurde zusammen mit einem oder beiden Elternteilen in den Räumen der Forschungsabteilung der Kinder- und Jugendpsychiatrie von der Studienleiterin sowie einer medizinischen Doktorandin empfangen. Zu Beginn wurden die Teilnehmer mündlich über den Ablauf der Untersuchungen informiert. Es folgte die Unterzeichnung der Einwilligungserklärung (siehe Anhänge B 3 und 4).

Es folgte die medizinische MRT-Aufklärung durch einen diensthabenden Arzt der ZIP gGmbH. Im Zuge dessen wurden Eltern und Kind über den Ablauf der anstehenden MRT-Sitzung sowie die Risiken einer MRT-Messung aufgeklärt. Daraufhin füllten die Eltern einen Fragebogen über die MRT-Tauglichkeit ihres Kindes aus (siehe Anhang C 1), was von

dem aufklärenden Arzt kontrolliert wurde. Es wurde jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Diagnostik-Sitzung zum Ausschluss des Kindes von der Studienteilnahme und somit von der MRT-Sitzung führen könnte. Nachdem alle Fragen seitens der Eltern und Kinder geklärt waren, begaben sich die Eltern in einen separaten Raum, wo sie von einem Psychologen der Arbeitsgruppe zum diagnostischen Interview, dem K-SADS-PL, erwartet wurden. Für die Diagnostik wurde ebenfalls das mitgebrachte Zeugnis des Kindes berücksichtigt, wobei vor allem die Verhaltensbeobachtungen seitens der Lehrer einen wichtigen Hinweis auf das Vorliegen einer Aufmerksamkeits- bzw. Hyperaktivitätssymptomatik boten. Das Elterninterview dauerte ca. 60 bis 90 Minuten. In dieser Zeit wurde das Kind in anderen Räumlichkeiten der Geruchstestung unterzogen. Depressionsfragebogen (DIKJ) sowie das Edinburgh-Händigkeitinventar wurden zwischen den einzelnen Geruchstestungen durchgeführt. Zum Schluss bearbeiteten die Studienteilnehmer einen Test zur Abschätzung des Intelligenzquotienten (CFT-20-R bzw. CFT-1). Dieser Teil dauerte insgesamt ca. 90 Minuten. Anschließend absolvierten die Studienteilnehmer das diagnostische Kinderinterview, welches zuvor schon mit den Eltern durchgeführt wurde. Dies nahm nochmals ca. 60 Minuten in Anspruch. In dieser Zeit konnten die Eltern in Ruhe die Checkliste zur Erfassung eventueller Verhaltensauffälligkeiten (CBCL) sowie den Fragebogen zur Erfassung des Pubertätsstatus (PDS) ihres Kindes ausfüllen. In den meisten Fällen wurde der Familie nach Abschluss der Diagnostik-Sitzung umgehend mitgeteilt, ob ihr Kind in die Studie aufgenommen wurde. Konnte im Falle der Patienten die ADHS-Diagnose nicht bestätigt werden, bzw. im Falle der Probanden ein ADHS-Diagnose nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden, so bekamen die betreffenden Teilnehmer einen Einkaufsgutschein im Wert von 15 Euro als Dankeschön. Mit denjenigen Teilnehmern, welche zur MRT-Messung zugelassen wurden, wurde entweder sofort oder zu einem späteren Zeitpunkt telefonisch ein Termin vereinbart. Siehe Abbildung 4.9 zum Ablauf dieses ersten Termins.

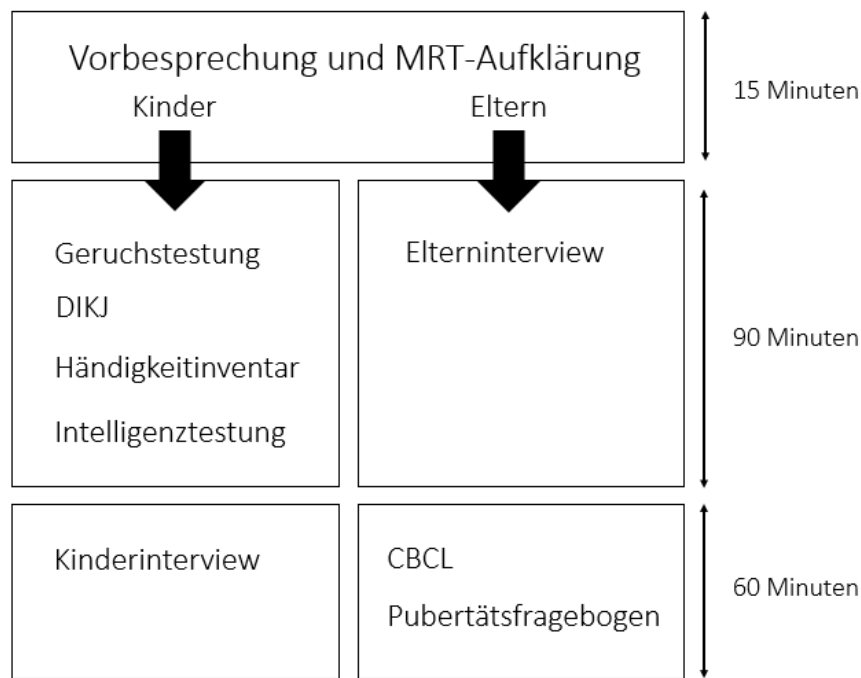


Abbildung 4.9: Ablauf der Untersuchungen am Tag des Diagnostiktermins

4.3.2 fMRT-Messung

Die MRT-Messung fand in der Neuroradiologie der Uniklinik Kiel (UKSH) statt. Vor Antritt der Messungen wurden der Studienteilnehmer sowie die Eltern im Wartebereich ausführlich über den Ablauf der Untersuchung informiert. Es folgte die Beschreibung des Geruchsparadigmas mit der daraus resultierenden Aufgabenstellung an den Studienteilnehmer (siehe Anhang C 3). Die Erklärung erfolgte so kindgerecht wie möglich. Es wurde deutlich auf die Sicherheitsvorkehrungen während der MRT-Messung hingewiesen: regelmäßige Kontaktaufnahme seitens der Studienleiterin zum Kind (Gegensprechanlage) sowie ein Alarmknopf zur Betätigung während einer laufenden Messsequenz. Für MRT-Messungen ist es von außerordentlicher Wichtigkeit, dass sich die Teilnehmer so wenig wie möglich bewegen. Bewegungen können zwar nachträglich bei der Auswertung des Datensatzes korrigiert werden, jedoch nur zu einem gewissen Grad. Daher ist es wichtig, Bewegungsartefakte von vornherein zu vermeiden. Dies impliziert nicht nur die Bewegung des Kopfes, sondern auch der oberen und unteren Extremitäten. Im Falle des Geruchsparadigmas mussten die Studienteilnehmer besonders darauf achten, beim Aus- und Einatmen weder den Brustkorb allzu stark zu heben, noch eine nickende Bewegung des Kopfes zu vollziehen. Dies wurde ein paar Mal eingeübt. Nach Beendigung der Instruktionen wurde nochmals der MRT-Fragebogen kontrolliert und eine Checkliste für das Ablegen aller am Körper befindlichen, metallischen Gegenstände abgearbeitet (Anhang C

2). Erst wenn die Kleidung des Kindes vollständig kontrolliert worden war, durfte es den MRT-Raum betreten. Wollten die Eltern das Kind in den Raum begleiten, so wurde auch hier gründlich auf das Ablegen aller metallischen Gegenstände sowie Handys und EC-Karten geachtet. Um dem Kind eventuelle Ängste zu nehmen, wurde es spielerisch mit dem MRT vertraut gemacht.

Wenn das Kind bereit war, sollte es sitzend auf der MRT-Liege Platz nehmen. Es wurden ihm eine Schwimmbrille (zur Vermeidung von Augenreizungen durch Menthol) sowie die Atemmaske zur Geruchspräsentation aufgesetzt. Nun wurden die zwei verwendeten Geruchsstimuli sowie Reinluft als Kontrollstimulus nacheinander präsentiert. Hierzu betrachtete das Kind die visuellen Atem-Instruktionen auf der sich hinter der Scanner-Röhre befindlichen Leinwand. Nach jeder Präsentation sollte das Kind mittels einer numerischen Rating Skala vier subjektive Einschätzungen bzgl. des betreffenden Stimulus geben. Wurde die Intensität eines Stimulus als zu stark oder zu schwach eingestuft, wurde durch manuelle Regulierung am Olfaktometer die Intensität für jeden Teilnehmer auf ein „mittleres“ Maß eingestellt (siehe hierzu siehe Abschnitt 4.2.4). Anschließend begann die MRT-Messung. Hierzu sollte sich das Kind in möglichst angenehmer Position auf die Scanner-Liege legen. Es wurden Schwimmbrille sowie Atemmaske neu justiert. Dann folgte eine nochmalige kurze Instruktion über die zu bearbeitende Aufgabe und die Aufforderung, möglichst still zu liegen. Als Hörschutz wurden dem Kind Anti-Schall-Kopfhörer aufgesetzt, nachdem die Gehörgänge zuvor mit Silikon-Ohrstöpseln abgedichtet wurden. Der Alarmknopf wurde in greifbarer Nähe an die Hose geheftet. Eine MRT-kompatible Computermouse wurde zur Antwortgabe während des Geruchparadigmas in die rechte Hand gegeben. Es folgte die ca. 40-minütige MRT-Messung mit folgendem Protokoll:

- Kurzer Planungs-Scan
- 7 min 30 s Geruchsparadigma 1. Durchgang
- 5 Minuten T1
- 7 min 30 s Minuten Geruchsparadigma 2. Durchgang
- 5 min 42 s DRIVE-Sequenz zur BO-Abbildung
- 7 min 30 s Minuten Geruchsparadigma 3. Durchgang

Nach finalem Messdurchgang wurde der Studienteilnehmer dazu aufgefordert, die Geruchsstimuli nochmals nach subjektiver Wahrnehmungsstärke und -qualität zu bewerten. Danach füllte das Kind einen nicht-standardisierten Fragebogen über die zurückliegende

Messung aus (Müdigkeit, Motivation etc.). Als Dankeschön wurde ein Einkaufsgutschein im Wert von 40 Euro überreicht.

4.4 Die Vorverarbeitung des fMRT-Datensatzes

4.4.1 Konvertierungen der Rohdaten

Die MRT-Rohdaten lagen in dem für Philips MR-Geräte typischen PAR/REC-Format vor. Um die Bilder mittels SPM bearbeiten zu können, mussten diese in das sogenannte NIFTI-Format konvertiert werden. Dies geschah mit der Software r2aGUI. Die ersten Volumina der Zeitreihe mussten nicht extra verworfen werden, dies geschah bereits automatisch bei der Datenerhebung. Grund für die standardmäßige Verwerfung ist, dass die ersten paar Volumina noch keine T1-Sättigung erreicht haben.

4.4.2 Detektion von Bildartefakten

Vor dem ersten Vorverarbeitungsschritt wurden die Bilder jeder Versuchsperson auf Artefakte untersucht. Diese können zum Beispiel durch Hardware-bedingte Störungen des Magnetfeldes (Suszeptibilitätsartefakte) oder durch zu starke Kopfbewegungen entstehen. Die in der vorliegenden Studie beobachteten Artefakte waren durchweg Bewegungsartefakte. Zur Detektion dieser Bildstörungen wurden zwei Instrumente eingesetzt: die in SPM implementierte ImCalc-Funktion sowie die SPM-Toolbox ArtRepair. Mittels ImCalc lassen sich MR-Bilder manipulieren und algebraische Berechnungen ausführen. Es wurde über alle 552 Volumina (3×184) eines Studienteilnehmers ein Minimalstatistik- und Standardabweichungsbild berechnet. Um festzustellen, welche Volumina von den Bewegungsartefakten betroffen waren, wurden mittels der ArtRepair Slideshow-Funktion alle Volumina der betreffenden visuell gescreent. Abbildung 4.10 zeigt Minimal- und Standardabweichungsbild sowie eines von drei betroffenen Volumina eines ausgewählten Patienten. Um zu klären, ob die Artefakte tatsächlich durch Bewegung verursacht wurden, wurde die von SPM erzeugte Grafik der Bewegungsparameter herangezogen. Im Falle des betreffenden Patienten sollten laut ArtRepair das Volumen 182 des 1. Durchgangs sowie die Volumina 43 und 87 des 3. Durchgangs betroffen sein. Wie in Abbildung 4.11 der Translationsparameter zu erkennen ist, lässt sich in eben diesen Volumina starke Bewegung von bis zu 8 mm lokalisieren. Dies spricht dafür, dass die Bildartefakte durch starke Bewegung und nicht durch Scanner-Artefakte entstanden sind.

Diese Unterscheidung ist sehr wichtig, da Scanner-Artefakte umgehend ermittelt und behoben werden sollten.

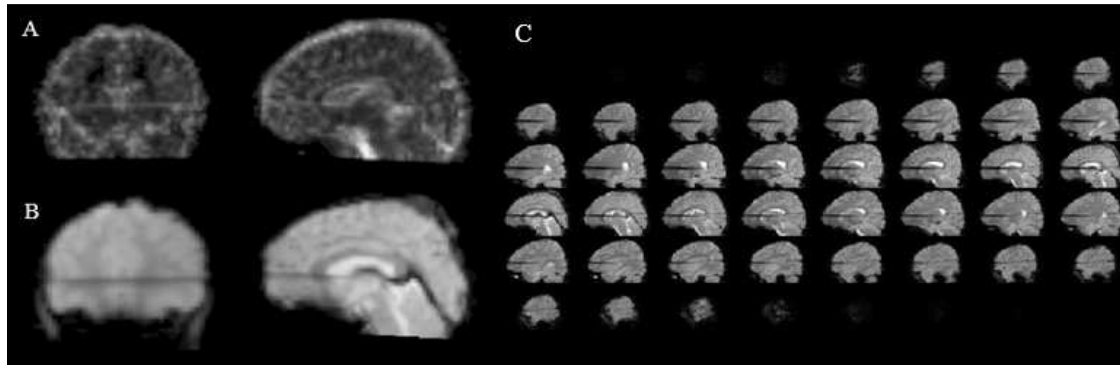


Abbildung 4.10: Vorgehen zur Detektion von Bildartefakten. **A:** Standardabweichungs- und **B:** Minimalbild sowie **C:** ArtRepair Slideshow zur Detektion von Bildartefakten

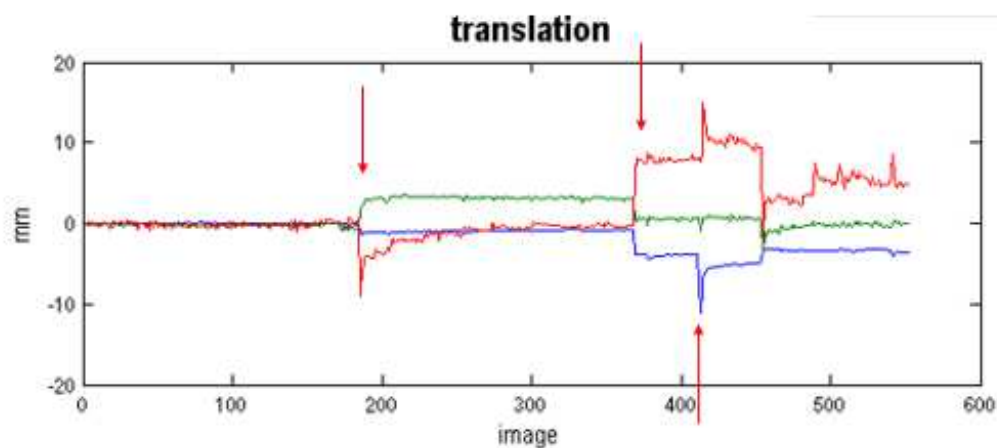


Abbildung 4.11: Beispiel von starken Kopfbewegungen, visualisiert anhand der Bewegungsparameter über die EPI-Volumina. Pfeil = Bewegungen, durch welche die in Abbildung 4.10 dargestellten Artefakte entstanden

Waren die betroffenen Volumina erst einmal identifiziert, so wurden diese entfernt. Es wurden dann die beiden Volumina gemittelt, welche zeitlich direkt vor bzw. direkt nach dem betroffenen Volumen lagen. Das Mean-Image wurde ebenfalls mit ImCalc erstellt und statt des entfernten Volumens eingefügt. Diese „Reparatur“ musste bei fünf Patienten und zwei Probanden durchgeführt werden. Nicht behobene Artefakte würden auf der Ebene der Gruppenstatistik zu einer lückenhaften Maske führen. Details zur Anzahl an beschädigten Volumina pro gemessenem Teilnehmer siehe Anhang E.

4.4.3 Manuelle Reorientierung

Mit Hilfe der SPM „Display“-Funktion wurde bei allen anatomischen Bildern der „Nullpunkt“ ($x = 0$, $y = 0$, $z = 0$) auf die anteriore Commissure gesetzt. Außerdem wurden die Bilder in einzelnen Fällen entlang der Rotationsachsen reorientiert. Beide Prozeduren dienen einer besseren Registrierung zwischen den individuellen Hirnen und somit verbesserter DARTEL-Normalisierung. Im Anschluss wurden die Reorientierungsparameter sowohl auf das anatomische als auch auf die funktionellen Bilder angewendet.

4.4.4 Die Bewegungskorrektur

Für die Bewegungskorrektur wurde die SPM-Option *Estimate and Reslice* gewählt. Hierbei wurden die EPIs aller drei Durchgänge an dem ersten Volumen des ersten Durchganges ausgerichtet. Das Mean-EPI wurde neu geschrieben und fand im nächsten Schritt Verwendung bei der Koregistrierung. Die Bewegungskorrektur kann bei SPM auch mit der Funktion *Unwarping* durchgeführt werden. Hierbei werden die durch Interaktion von Magnetfeldinhomogenitäten und Bewegung verursachten Suszeptibilitätsartefakte korrigiert. Dieses Verfahren ist sehr zeitintensiv. Nach Evaluation des Nutzens wurde sich gegen dieses Verfahren entschieden. Zusätzlich zur Bewegungskorrektur wurden die Bewegungsparameter später als Kovariaten in das Modell der First-Level-Statistik aufgenommen.

4.4.5 Die Koregistrierung

In diesem Schritt wurde das anatomische Bild mit den EPI-Bildern koregistriert.

4.4.6 Segmentierung und DARTEL-Normalisierung

Die Segmentierung und die Normalisierung werden in einem Abschnitt beschrieben da beide Schritte im Zuge des DARTEL-Verfahrens Hand in Hand gehen. Das DARTEL-Verfahren kann erst bei finaler Stichprobe angewendet werden. Zu Beginn wurde mit Hilfe der TOM- (Template-O-Matic) Toolbox (Wilke et al., 2008) ein gruppenspezifisches, pädiatrisches Template erstellt. Berücksichtigt wurden hierbei Alter und Geschlecht. Dieses Vorgehen ist zwar nicht Standard, wird jedoch empfohlen, da die Anwendung von Erwachsenen-Referenzdaten auf Kinderhirne zu gravierendem Bias führen kann (Wilke et al., 2008). Im nächsten Schritt kam die SPM-Toolbox VBM 8 zum Einsatz, um die T1-Aufnahmen aller Kinder zu segmentieren. Als Tissue Probability Map (TPM) wurde das mittels TOM-

Toolbox erstellte pädiatrische Template eingelesen. Pro Versuchsperson wurden zwei Segmente (graue und weiße Substanz) als Output gespeichert. Über die SPM Funktion *DARTEL create Template* wurde nun durch Mittelung beider Segmente über alle Studienteilnehmer ein DARTEL-Template erstellt. Dies geschah über einen Optimierungsprozess in sechs Iterationen. Die einzelnen Segmente wurden wiederum an das zunehmend akkurater werdende Template angepasst. Die dazu notwendigen Deformationen wurden als Flussfelder für jede Versuchsperson gespeichert. Die ursprünglichen T1-Aufnahmen wurden nun mittels VBM 8 segmentiert, diesmal jedoch mit den TPMs der TOM-Toolbox sowie dem DARTEL-Template. Es wurde für jede Versuchsperson eine Bilddatei mit den Deformationsfeldern erstellt, anhand derer nun die individuellen EPIs und TI-Bilder normalisiert wurden. Da die Bilddateien mit den Deformationsinformationen nicht über die Funktion *DARTEL normalize to MNI-Space* eingelesen werden können, musste die Normalisierung über die Funktion *Util Deformations* erfolgen. Abbildung 4.12 zeigt das DARTEL-Template, die pädiatrische TPM sowie das durch DARTEL-Normalisierung entstandene anatomische Gruppentemplate.

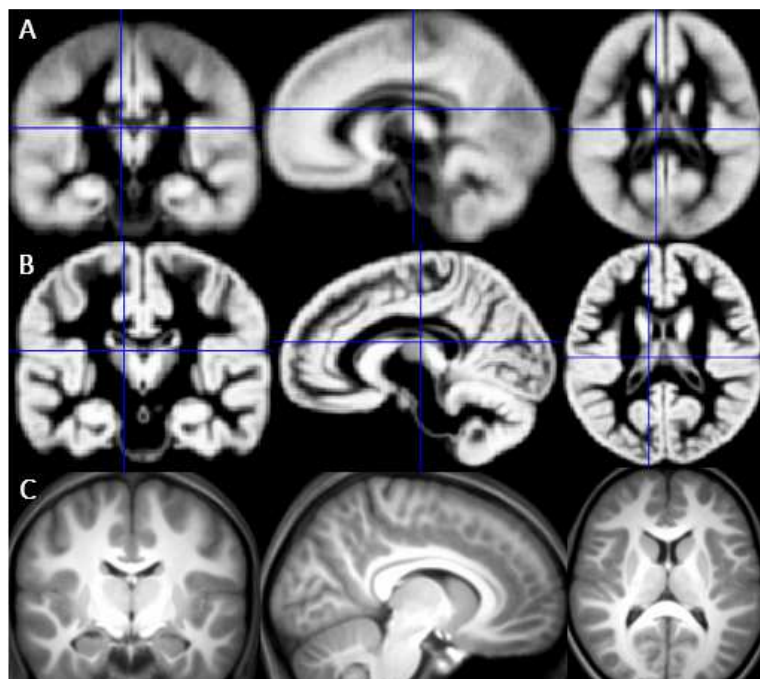


Abbildung 4.12: A: DARTEL-Template , B: TPM, C: normalisiertes Gruppen-DARTEL-Template

4.4.7 Räumliche Glättung

Die räumliche Glättung der EPIs wurde mit einer Gauß'schen Filtermaske und dem FWHM von 6 mm durchgeführt. Die Glättung dient der Verbesserung des Signal-Rausch-

Verhältnisses und verbessert die Power auf dem Second-Level. Es wurde sich für diese recht kleine Filterweite entschieden, da bei 9 mm bei einigen Kindern die Aktivierungen in relativ kleinen, aber für die vorliegende Studie wichtigen Strukturen wie dem PIR, weggeglättet wurden (siehe Abbildung 4.13).

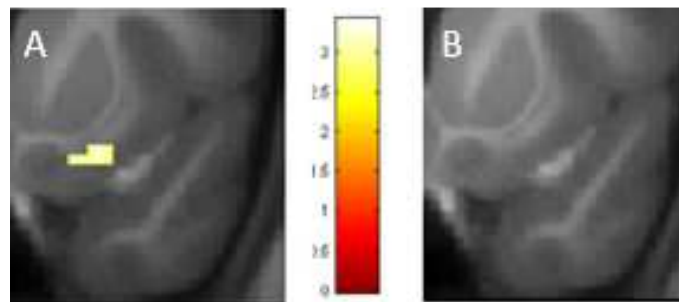


Abbildung 4.13: Effekt räumlicher Glättung **A:** FWHM 6mm, **B:** FWHM: 9mm

4.4.8 First-Level-Statistik

4.4.8.1 Aktivierungen

Modellspezifizierung

Das Regressionsmodell umfasste drei Durchgänge à 184 Volumina mit jeweils den drei interessierenden Regressoren Menthol, PEA und Reinluft sowie Bewegungsregressoren (siehe Designmatrix Abbildung 4.14). Zusätzlich war die sogenannte Session-Konstante eingefügt, welche das *Grand Mean*, d.h. das gemittelte Signal des jeweiligen Durchganges modelliert. Die Modellierung der Bewegungsregressoren ist nicht unkritisch: Sind die Bewegungsregressoren nicht orthogonal zu den interessierenden Regressoren, d.h. dass ein Teil der Varianz des BOLD-Signals sowohl durch die experimentelle Stimulierung als auch Bewegung erklärt werden kann, kommt es zur suboptimalen Beta-Schätzung. In Voranalysen wurde festgestellt, dass die Bewegung tatsächlich in den meisten Fällen zeitlich mit der Stimuluspräsentation korreliert war. Daher wurde eingangs evaluiert, ob durch Modellierung der Bewegung ein statistischer Zugewinn oder ein Nachteil entstehen würde. Es wurde aber festgestellt, dass die statistische Power vom Einbezug der Bewegungsregressoren profitierte.

Modellschätzung

Es wurden die einzelnen Regressoren aus den drei Durchgängen zu einem Gesamteffekt zusammengefasst (zum Beispiel für Menthol 1 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0). Die Haupteffekte wurden somit nicht direkt voneinander subtrahiert, sondern in Relation zur impliziten Baseline gesetzt (Beucke et al., 2012; Cremers et al., 2014). Zusätzlich wurden die Subtraktionskontraste PEA vs. Reinluft, Menthol vs. Reinluft sowie PEA vs. Menthol (mit jeweiligem Gegenkontrast) gebildet. Die so generierten Beta- und Kontrastbilder dienten als Grundlage zur Berechnung der Second-Level Statistik. Zur Modellschätzung wurde die willkürliche Schwelle in den SPM Defaults von 0,8 auf 0,5 gesenkt. Hierdurch wurden nunmehr auch solche Voxel in die statistische Maske inkludiert, welche statt 80% nur 50% der mittleren Intensität aller Voxel im Hirn aufwiesen (non-gray matter). Dieses Vorgehen eignet sich um Auslöschung in Bereichen zum Beispiel des OFC zu verringern (<http://akiraconnor.org/2010/04/07/masking-in-spm/>).

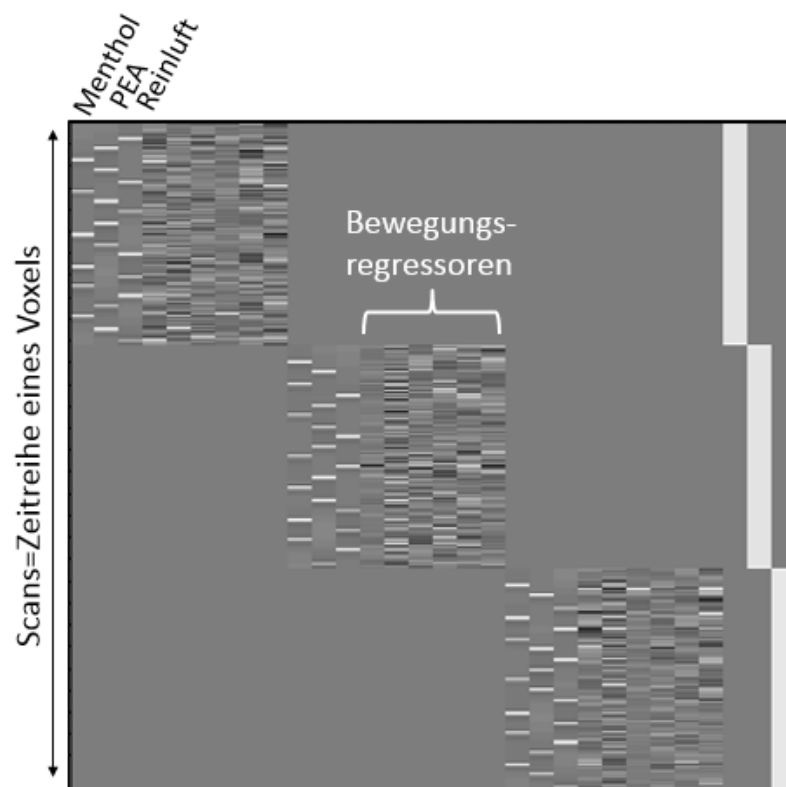


Abbildung 4.14: Design-Matrix

4.4.8.2 Die PPI-Analyse

Wahl der Seed-Region

Um die funktionelle Konnektivität des olfaktorischen Kortex zu analysieren, wurde eine PPI-Analyse durchgeführt. Als Seed-Region zur Extrahierung des BOLD-Signals wurde aus theoretischen Überlegungen heraus der frontale PIR (fPIR) gewählt. Der PIR stellt die Hauptkomponente des olfaktorischen Kortex dar und hat einen profunden zentrifugalen Einfluss auf die BO-Signaltransmission (Boyd et al., 2012). Im Gegensatz zum temporalen Teil des PIR verarbeitet der fPIR sowohl olfaktorische als auch trigeminale Reize (Zelano et al., 2005). Zur Überprüfung der funktionellen Relevanz wurde die Aktivierung des PIR im Kontrast PEA > Reinluft sowie Menthol > Reinluft betrachtet. Beide T-Maps wurden mit einer bilateralen ROI des PIR maskiert. Diese ROI wurde manuell mit Hilfe der Software MRIcron (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/>) erstellt. Es wurde sich orientiert an den laut *Atlas of the Human Brain* (Mai, Paxinos and Assheuer, 2004) sowie in einer Studie von Zelano und Kollegen (Zelano et al., 2005) angegebenen anatomischen Grenzen. Der Peak-Voxel des maskierten Kontrastes PEA > Reinluft bzw. Menthol > Reinluft befand sich in beiden Fällen im linken fPIR (siehe Abbildung 4.15). Die Befunde aus den T-Maps bestätigten somit die theoretischen Vorüberlegungen zur Bedeutung des PIR, speziell des fPIR, für die Wahrnehmung von olfaktorischen als auch von trigeminalen Stimuli. Es wurde der linke fPIR als Seed-Region zur Extrahierung des BOLD-Signals (Eigenvariate) festgesetzt.

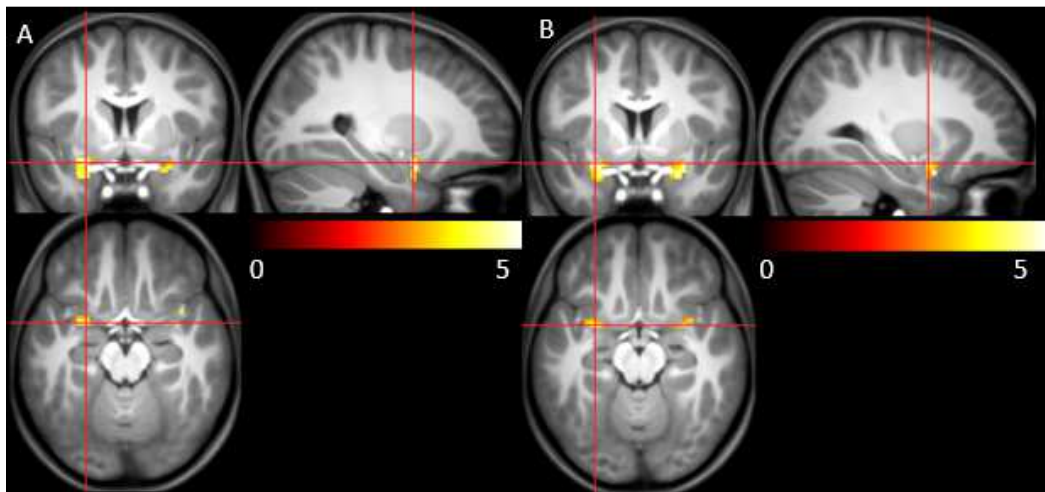


Abbildung 4.15: Aktivierungsmaximum innerhalb der bilateralen PIR-Maske **A:** für PEA > Reinluft und **B:** Menthol > Reinluft über beide Gruppen

Es wurde außerdem eine exploratorische Zusatzanalyse in Form einer Thalamus-PPI für die Bedingung Menthol berechnet. Hierzu wurde eine ROI des bilateralen Thalamus basierend auf den Grenzen des *Atlas of the Human Brain* (Mai, Paxinos & Assheuer, 2004) erstellt. Bei Maskierung des Kontrastes Menthol vs. Reinluft über beide Gruppen hinweg zeigte sich das Aktivierungsmaximum im rechten Thalamus. Daraufhin wurde dieser als Seed-Region für die PPI-Analyse gewählt.

Modellspezifizierung

Zur Extrahierung des BOLD-Signals wurde auf Single-Subject-Ebene im Kontrast PEA vs. Baseline, Menthol vs. Baseline sowie PEA > Menthol die Eigenvariate über alle Voxel ($n = 260$) innerhalb der ROI extrahiert. Hierzu wurde ein Schwellenwert von $p = 1$ angelegt, um alle Voxel zu erfassen. Es wurde nun der Interaktionsterm gebildet (Eigenvariate \times HRF-gefalteter Haupteffekt). Die Haupteffekte waren hierbei PEA, Menthol sowie PEA > Menthol (siehe Abbildung 4.16).

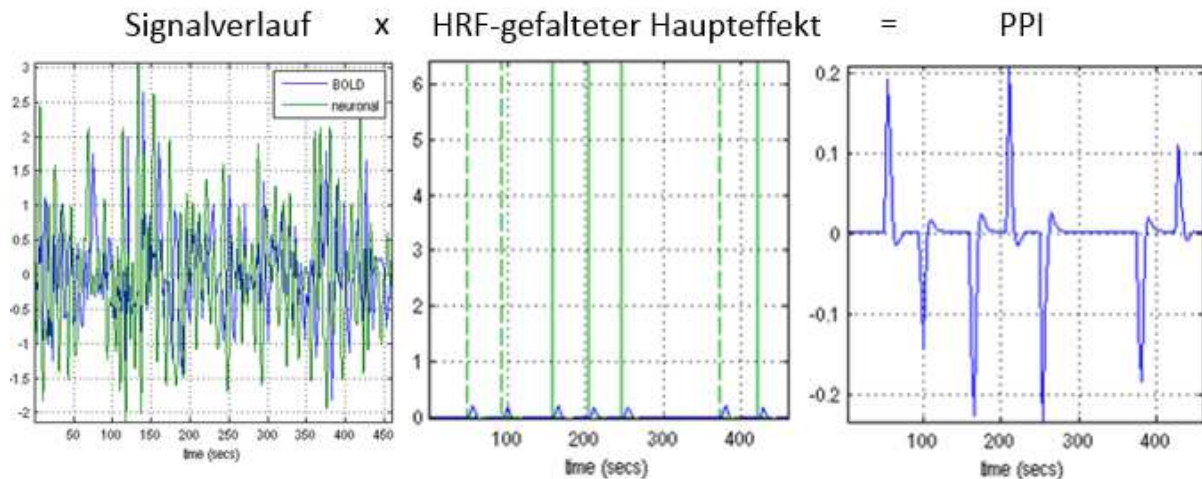


Abbildung 4.16: Konstruktion des PPI-Regressors. HRF = Hemodynamic response function, PPI = Psychophysiological Interaction

Zur Modellspezifizierung wurde der PPI-Interaktionsterm als interessierender Regressor eingelesen. Der Haupteffekt (psychologischer Term) sowie der BOLD-Signalverlauf (physiologischer Term) wurden neben den sechs Bewegungsregressoren als *Regressors of no Interest* modelliert. Die Effekte aus den drei Durchgängen wurden zu einem Gesamteffekt zusammengefasst (1 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0). Die so generierten Beta-Bilder dienen als Grundlage zur Berechnung der Second-Level Statistik für jeweils die PEA- sowie die Menthol-PPI. Für die Zusatzanalyse wurde nur der Haupteffekt Menthol modelliert.

4.5 Statistische Auswertung

4.5.1 Einstellung des Duft-Trägerluft-Verhältnisses

Im Rahmen der Validierung des fMRT-Paradigmas soll auf Gruppenunterschiede in dem dargebotenen Verhältnis zwischen Duft- und Trägerluft geprüft werden. Die Duftluft-Konzentration ist hierbei der durch manuelle Regulation eingestellte prozentuale Anteil der Duftluft im Verhältnis zum Gesamtluftstrom (Duft- sowie Trägerluft), welcher benötigt wird, um eine „mittlere“ subjektive Stimulus-Intensität zu erzeugen. Es wird vermutet, dass PEA bei den Patienten auf eine niedrigere Duftluft-Konzentration als bei den Probanden eingestellt werden muss. Diese Hypothese beruht auf der Annahme, dass bei ADHS eine erhöhte Sensitivität gegenüber olfaktorischen Stimuli vorliegt und die Duftluft-Konzentration für PEA daher bei den Patienten stärker herunterreguliert werden müsse, um auf einen „mittleren“ Intensitätseindruck zu gelangen. Da bis dato keine konkreten Hinweise auf das Vorliegen einer ebenfalls trigeminalen Hypersensitivität existieren, und wird für

Menthol kein Gruppenunterschied in der eingestellten Duftluft-Konzentration erwartet. Es wird außerdem kein Unterschied in der Duftluft-Konzentration zwischen PEA und Menthol über beide Gruppen angenommen.

Da die Stimulus-Konzentrationseinstellung über vier Stufen erfolgt (siehe Abschnitt 4.2.4), werden die möglichen Duftluft-Konzentrationswerte für PEA und Menthol mittels Mann-Whitney U Test nicht-parametrisch auf Gruppenunterschiede getestet. Die AV ist in diesem Fall die Konzentrationsstufe in Prozent für PEA bzw. Menthol. Die UV ist die Gruppenzugehörigkeit. Darüber hinaus wird mittels Wilcoxon-Test analysiert, ob Duftluft-Konzentrationsunterschiede zwischen PEA und Menthol über beide Gruppen hinweg auftreten. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 23 (Statistical Package for Social Sciences für Windows, SPSS Inc., Chicago, III, USA).

4.5.2 Subjektive Bewertung der Geruchsstoffe

Ebenfalls im Rahmen der Validierung des fMRT-Paradigmas wird überprüft, ob die eingesetzten Chemostimuli von beiden Gruppen als von gleicher Intensität, Hedonik und Bekanntheit wahrgenommen werden. Im Falle signifikanter Gruppenunterschiede müssten entsprechende Parameter als Kovariaten in die fMRT-Gruppenkontraste aufgenommen werden. Außerdem wird geprüft, ob die Stimuli sich in den genannten Eindrücken voneinander über beide Gruppen unterscheiden.

Es wird erwartet, dass sich beide Gruppen nicht hinsichtlich der wahrgenommenen Intensität von PEA und Menthol unterscheiden, da vor Antritt der MRT-Messung die Geruchsstoffe für jedes Kind auf ein mittleres, subjektives Intensitätsmaß angeglichen wurden. Aus denselben Gründen sollten beide Chemostimuli sich nicht hinsichtlich der subjektiven Intensität über beide Gruppen hinweg unterscheiden. Die Intensitätswahrnehmung von Reinluft sollte sich zwischen den Gruppen ebenfalls nicht unterscheiden. Es werden keine Gruppenunterschiede für die Bekanntheit der Stimuli sowie die zwei Hedonik-Skalen angenommen. Für den Intrasubjektvergleich wird jedoch vermutet, dass beiden Gruppen der Geruchseindruck von Menthol signifikant bekannter erscheint als der von PEA. Menthol riecht nach Pfefferminze und könnte zum Beispiel Assoziationen mit dem Geruch und Geschmack von Kaugummi oder Zahnpasta erwecken und diese Geruchsassoziation im Alltag von Kindern somit selbstverständlicher auftreten als Rosenduft. Es werden keine Unterschiede in der Hedonik zwischen den Geruchsstimuli angenommen. Beide Stimuli werden als angenehm beschrieben (Patel, Ishiui, & Yosipovitch, 2007; Poellinger et al.,

2001). Alle Hypothesen beziehen sich jeweils sowohl auf den Zeitpunkt vor als auch nach der MRT-Messung.

Es wird getrennt nach den vier verschiedenen Skalenitems jeweils eine 2 x 2 ANOVA berechnet mit dem Intrasubjektfaktor STIMULUS (PEA und Menthol) sowie dem Intersubjektfaktor GRUPPE (Patienten und Probanden). Die AV ist hierbei die von den Studienteilnehmern vorgenommene subjektive Einschätzung der Stimuli nach Intensität, Angenehmheit, Unangenehmheit und Bekanntheit (in Skaleneinheiten). Außerdem wird mittels zweiseitigem Zweistichproben-T-Test auf einen möglichen Gruppenunterschied in der Intensitätswahrnehmung von Reinluft getestet. Vor Berechnung der ANOVA sowie des T-Tests werden die Messwerte auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Testung überprüft. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 23 (Statistical Package for Social Sciences für Windows, SPSS Inc., Chicago, III, USA).

4.5.3 fMRT- Daten

4.5.3.1 Validierung des fMRT-Paradigmas

Im Rahmen der Validierung des Paradigmas interessiert die Stimulus-abhängige Aktivierung über die Gesamtgruppe. Es wird erwartet, dass der Kontrast PEA > Reinluft über beide Gruppen Mehraktivierungen in den Regionen des olfaktorischen Kortex, genauer dem PIR, der Amygdala sowie dem OFC, evoziert. Für den Kontrast Menthol > Reinluft werden Mehraktivierungen ebenfalls in diesen Strukturen erwartet, darüber hinaus im primären somatosensorischen Kortex (Gyrus postzentralis). Aktivierungen in den drei erstgenannten Hirnregionen werden konsistent in zahlreichen Studien zur olfaktorischen und trigeminal-bimodalen Wahrnehmung bei Stimulation mit Geruchsreizen im Kontrast zu Reinluft beschrieben (Albrecht et al., 2010; Seubert et al., 2013). Bei Bestätigung dieser Hypothesen kann davon ausgegangen werden, dass sowohl die Geruchsstoffe als auch das Timing des fMRT-Paradigma dazu geeignet sind, chemosensorische Prozesse valide abzubilden. Die Aktivierung des Gyrus postzentralis bei Stimulation mit Menthol würde dafür sprechen, dass der Chemostimulus dazu geeignet war, das trigeminale System abzubilden.

Es werden außerdem die Kontraste PEA vs. Menthol betrachtet, um Hinweise darauf zu finden, ob Menthol und PEA differenziert voneinander abgebildet werden können. Hierfür werden allerdings keine spezifischen a priori Hypothesen aufgestellt, sondern die Gesamthinranalyse betrachtet. Für den Kontrast PEA > Menthol werden Aktivierungen in

Strukturen der exklusiv olfaktorischen Verarbeitung erwartet. Dies könnte zum Beispiel im Cerebellum oder parahippokampalen Gyrus sein (Albrecht et al., 2010). Bei Menthol > PEA werden Mehraktivierungen im somatosensorischen Kortex, dem Hirnstamm, Caudatus oder Thalamus vermutet, da diese Areale speziell der trigeminalen Verarbeitung zugeschrieben werden (Albrecht et al., 2010; Brand, 2006; Savic, Gulyas, & Berglund, 2002). Dies wäre ein Hinweis darauf, dass sich Menthol in der Verarbeitung von PEA unterscheidet und somit differenzielle Aussagen zu olfaktorischer und trigeminaler Wahrnehmung getroffen werden können.

Zur Überprüfung der oben ausgeführten Validierungs-Hypothesen werden zweiseitige Einstichproben-T-Tests mit den auf dem First-Level generierten Subtraktionskontrasten berechnet. Im Falle der Kontraste PEA > Reinluft und Menthol > Reinluft (über beide Gruppen) werden die Resultate sowohl in der explorativen Gesamthirn- als auch ROI-Analyse betrachtet. Zusätzlich werden die Kontraste auch separat für beide Gruppen analysiert und dargestellt, da dies einen Hinweis darauf geben kann, ob bei Patienten als auch Probanden grundsätzlich dieselben neuronalen Korrelate bei der chemosensorischen Verarbeitung beteiligt sind. Diese separaten Betrachtungen erfolgen rein explorativ über eine Gesamthirnanalyse. Die Kontraste PEA vs. Menthol werden ebenfalls rein explorativ untersucht.

Als Signifikanzniveau wird eine Schwelle von $p < 0,005$ und eine minimale Clustergröße (k) von 20 Voxel angelegt. Dieses recht liberale Kriterium wird aufgrund der Tatsache gewählt, dass bei Stimulation mit Geruchsreizen eine hohe interindividuelle Variabilität, schwache Aktivierungen und ein schlechtes Kontrast-Rausch-Verhältnis für die fMRT-Daten zu erwarten ist (Morrot et al., 2013). Es wird daher zu Gunsten der Vermeidung von Beta-Fehlern auf eine FWE-Korrektur oder FDR-Korrektur bei der Gesamthirnanalyse verzichtet. Liebermann und Cunningham (2009) berechneten, dass eine Schwelle von $p < 0,005$ kombiniert mit einer minimalen Clustergröße von 10 Voxel eine annehmbare Balance zwischen Alpha- und Beta-Fehlern schafft. Die Ergebnisse der ROI-Analyse werden jedoch small-volume-korrigiert.

Für die Definition der anatomischen Grenzen des bilateralen PIR, der Amygdala sowie des OFC wird sich an dem anatomischen Standardwerk *Atlas of the Human Brain* (Mai, Paxinos and Assheuer, 2004) orientiert und die ROIs manuell mit der Software MRICron erstellt. Die ROI für den somatosensorischen Kortex wird automatisch mit Hilfe der AAL (*Anatomical Automatic Labeling*)-Implementierung in SPM erzeugt. Die ROI-Beschreibungen mittels

AAL stellten sich für die Amygdala sowie den OFC als zu ungenau heraus, der PIR wird in der AAL-Bibliothek außerdem nicht gesondert aufgeführt. Daher müssen die ROIs für diese Regionen manuell erstellt werden. Die Lage der ROIs wird in Abbildung 4.17 demonstriert.

Folgende Kontraste werden generiert:

- *PEA vs. Reinluft*
- *Menthol vs. Reinluft*
- *Menthol vs. PEA*

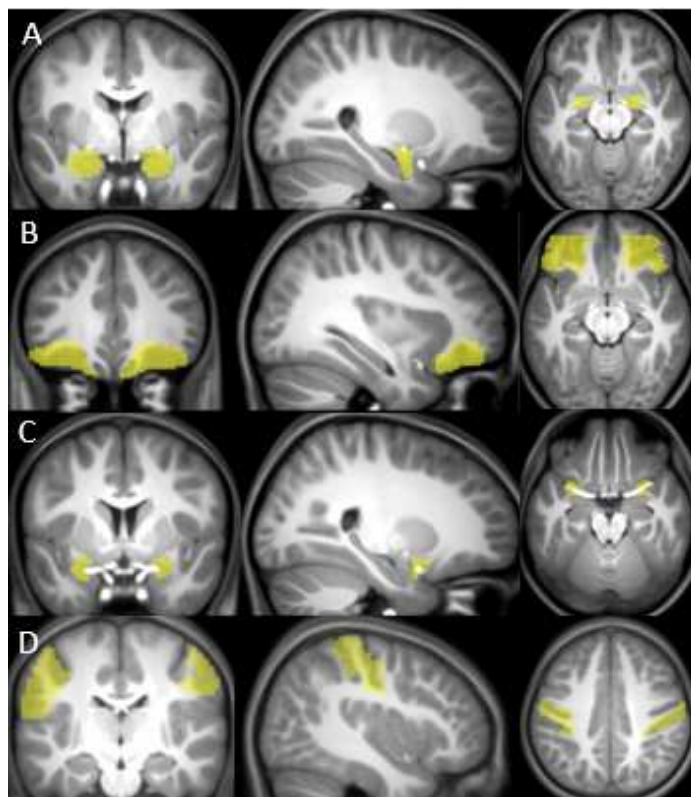


Abbildung 4.17: ROI-Masken **A:** Amygdala **B:** Orbitofrontalkortex **C:** Piriformer Kortex **D:** Gyrus postzentralis

4.5.3.2 Gruppenvergleiche zur Überprüfung der Haupthypothesen

Aktivierungen

Für den Gruppenkontrast Patienten > Probanden unter der Bedingung PEA werden Mehraktivierungen in Strukturen der multimodalen Reizintegration erwartet. Hauptaugenmerk liegt hierbei auf den Kernkomponenten des Salienz-Netzwerkes: der anterioren Insula und dem ACC. Diese Erwartungshaltung besteht auch gegenüber der

Bedingung Menthol, da aufgrund der Evidenz innerhalb der Literatur eine Modalitäts-übergreifende Veränderung in der neuronalen Verarbeitung sensorischer Reize bei ADHS vermutet wird. Es wird jedoch angenommen, dass diese Mehraktivierungen bei PEA stärker ausgeprägt sein würden als bei Menthol. Es werden keine Mehraktivierungen im Kontrast Probanden > Patienten erwartet, weder für PEA, noch für Menthol.

Um die Stimulus-abhängigen Gruppeneffekte zwischen Patienten und Probanden zu analysieren, sollen zweiseitige Zweistichproben-T-Tests mit den auf dem First-Level generierten Beta-Bildern berechnet werden. Als Signifikanzniveau wird eine Schwelle von $p < 0,005$ und eine minimale Clustergröße von 20 Voxel angelegt. Es werden folgende Kontraste betrachtet:

- $PEA_{\text{Patienten}}$ VS. $PEA_{\text{Probanden}}$
- $Menthol_{\text{Patienten}}$ VS. $Menthol_{\text{Probanden}}$

PPI-Analyse

Es wird erwartet, dass der fPIR im Kontrast Patienten > Probanden unter der Bedingung PEA eine positivere Konnektivität zu Strukturen des Salienz-Netzwerkes und anderer Strukturen der multimodalen Reizintegration aufweist. Die funktionelle Konnektivität zum Salienz-Netzwerk sollte sich in einer weiteren Analyse (s.u.) nicht nur als positiver, sondern auch als signifikant stärker als bei den Probanden herausstellen. Gleiche Vermutung gilt für die Bedingung Menthol. Es wird jedoch angenommen, dass der Gruppeneffekt für Stimulation mit PEA stärker ausgeprägt sein würde als für Menthol (daher wird auch der direkte Gruppenvergleich für $PEA > Menthol$ betrachtet). Für den Kontrast Probanden > Patienten werden weder für PEA noch Menthol signifikante Cluster erwartet.

Zur Überprüfung der Hypothesen sollen Gruppenkontraste mittels zweiseitigen Zweistichproben-T-Tests berechnet werden. Um die Ergebnisse der Gruppenkontraste besser interpretieren zu können, werden ebenfalls Einstichproben-T-Tests mit dem jeweiligen Haupteffekt PEA, Menthol und $PEA > Menthol$ separat für Patienten sowie Probanden betrachtet. Bei den Haupteffekten PEA und Menthol wird die Kontrast-Gewichtung nicht nur auf +1 sondern auch auf -1 betrachtet, um das Muster an positiven sowie negativen Korrelations-Clustern aufzudecken. Alle Ergebnisse basieren auch hier auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,005$ sowie einer minimalen Clustergröße von 20 Voxel. Es werden folgende Kontraste betrachtet:

- $PEA_{\text{Patienten}}$ vs. $PEA_{\text{Probanden}}$
- $Menthol_{\text{Patienten}}$ vs. $Menthol_{\text{Probanden}}$
- $\text{Patienten}_{PEA > Menthol} > \text{Probanden}_{PEA > Menthol}$

Um zu überprüfen, ob zwischen den Gruppen Unterschiede in der Stärke der Konnektivität des fPIR zum Salienz-Netzwerk bestehen, sollen die aus der PPI-Analyse für PEA und Menthol resultierenden negativen, individuellen Beta-Schätzwerte positiviert (negative Beta-Werte werden mit -1 multipliziert) und anschließend in einer 2 x 3 ANOVA analysiert werden. Der Intrasubjektfaktor ist hierbei REGION und der Intersubjektfaktor GRUPPE. Die abhängige Variable ist der individuelle, positive PPI- Beta-Schätzwert des PEAK-Voxels der betreffenden Cluster. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 23 (Statistical Package for Social Sciences für Windows, SPSS Inc., Chicago, III, USA).

Bevor trigeminale Chemoreize mit olfaktorischer Information im PIR konvergieren, werden sie, anders als olfaktorische Reize, erst im Thalamus moduliert. Daher mag der Thalamus eine geeignetere Seed-Region für Menthol darstellen als der fPIR. Aus diesem Grund wird eine PPI-Zusatzanalyse mit dem rechten Thalamus als Seed-Region durchgeführt und folgender Kontrast betrachtet:

- $Menthol_{\text{Patienten}}$ vs. $Menthol_{\text{Probanden}}$

Hierbei wird vermutet, dass auch der Thalamus bei den ADHS-Patienten bei Stimulation mit Menthol eine positivere Konnektivität zu den Strukturen des Salienz-Netzwerkes zeigt. Für den Kontrast Probanden > Patienten werden keine signifikanten Cluster erwartet.

4.5.4 Zusammenhänge: Psychopathologie, Verhaltensdaten und neuronale Korrelate

Im Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit wurden an derselben, dieser Studie zugrunde liegenden, Stichprobe Verhaltensdaten bzgl. der Riechleistung von ADHS-Patienten und Probanden erhoben. Hierzu wurden zwei Testungen zur Bestimmung der Detektionsschwelle von PEA und Menthol durchgeführt. Außerdem wurden die Volumina der individuellen BO mittels MRT-Messung und anschließender manuellen Konturierung ermittelt (Scholz-Hehn, 2016). Es werden Zusammenhänge zwischen den fMRT-Daten und den PEA-Schwellenwerten bzw. den absoluten BO-Gesamt volumina analysiert. Außerdem soll auf korrelative Zusammenhänge zwischen den fMRT-Ergebnissen und ausgewählten

CBCL-Psychopathologie-Scores getestet werden, wobei die Berechnung mittels Rohwerten der Skalen Aufmerksamkeitsprobleme sowie Angst/ Depressivität erfolgt.

Es wird vermutet, dass über die Gesamtgruppe ein positiver Zusammenhang besteht zwischen der Stärke der Aktivierung im, sowie der Konnektivität zum Salienz-Netzwerk und den PEA-Schwellenwerten (höherer Wert = niedrigere Detektionsschwelle). Dieser Zusammenhang wird auch für das BO-Volumen erwartet. Die Hypothese basiert auf den Feststellungen, dass die Aktivierung des Salienz-Netzwerkes in einem positiven Zusammenhang zur Reiz-Salienzbewertung steht (Uddin et al., 2008) und dass die Konnektivität zwischen sensorischem Kortex und Salienz-Netzwerk die Tiefe der Verarbeitung sensorischer Stimuli beeinflussen kann (Pannekoek et al., 2013). Als salient identifizierte olfaktorische Reize könnten somit über einen zentrifugalen Feedback-Mechanismus zwischen Salienz-Netzwerk, PIR und BO verstärkt werden. Die BO-Erregungsleitung und das BO-Volumen stehen wiederum über den Mechanismus der Neuroplastizität in einem positiven Zusammenhang zueinander (Huart et al., 2013). Es wird außerdem die Hypothese aufgestellt, dass der Grad der Aufmerksamkeitsprobleme über beide Gruppen in einem positiven Zusammenhang steht mit der Aktivierungsstärke des Salienz-Netzwerkes sowie der Konnektivität des fPIR zu diesem. Mehrere Arbeitsgruppen postulierten einen Zusammenhang zwischen der Ausprägung einer sensorischen Modulationsstörung bzw. Veränderungen der kortikalen Reizverarbeitung und erhöhter Distraktibilität (Aboitiz et al., 2014; Ben-Sasson et al., 2014; Yu, 2013).

Darüberhinaus wird auf einen Zusammenhang geprüft zwischen dem Ausmaß von Angst/Depressivität und der Aktivierungsstärke bzw. der Konnektivität des Salienz-Netzwerkes zum fPIR. Veränderungen der Reiz-Salienzverarbeitung wurden auch mit dem Vorliegen einer Angststörung assoziiert bzw. ein kausaler Zusammenhang vermutet (Paulus & Stein, 2006; Stein et al., 2007). In der vorliegenden Studie werden hierzu jedoch keine Hypothesen aufgestellt, da keine explizite Diagnostik zum Vorliegen einer Angststörung gemacht wurde. Die Betrachtung der Skala Angst/Depressivität soll lediglich einen Hinweis geben auf einen möglichen Zusammenhang affektiver Probleme und neuronaler Salienz-Verarbeitung.

Für alle genannten Analysen werden Pearson's Korrelationskoeffizienten über beide Gruppen hinweg berechnet. Zur Berechnung dienen die individuellen PPI-Beta-Schätzwerte (jeweils aus dem PEAK-Voxel des interessierenden Custers) aus dem Kontrast Patienten > Probanden unter der Bedingung PEA. Diese werden korreliert mit den individuellen Werten

der PEA-Detektionsschwelle, den gemessenen BO-Volumina sowie den Rohwerten der CBCL-Skalenitems Aufmerksamkeitsprobleme und Angst/Depressivität. Vor Berechnung der Korrelationen werden die Messwerte auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Testung überprüft.

Die Korrelationen für beide Gruppen werden separat visualisiert und Fisher-Z-Transformationen berechnet, um auf potentielle Gruppenunterschiede der Korrelationskoeffizienten zu prüfen. Beide Analysen sollen die Zusammenhänge im Sinne von möglichen „Scheinkorrelationen“ transparenter machen. Scheinkorrelationen können dann auftreten, wenn zwischen zwei Variablen ein Zusammenhang besteht, der auch durch eine Drittvariable (in diesem Fall Gruppenzugehörigkeit) erklärt werden kann.

5 Ergebnisse

5.1 Das Verhältnis zwischen Duft- und Trägerluft

Vor Beginn der MRT-Messung wurden die Geruchsstimuli individuell auf eine „mittlere“ Intensität eingestellt. Hierzu wurde das Verhältnis zwischen Duft- und Trägerluft entsprechend manuell über vier mögliche Konzentrationsstufen reguliert. Es wurde erwartet, dass PEA bei den Patienten auf eine signifikant niedrigere Konzentrationsstufe eingestellt werden würde, um für die vermutete olfaktorische Hypersensitivität seitens der Patienten zu kompensieren. Für den Intrasubjektvergleich zwischen PEA und Menthol wurde kein Unterschied angenommen.

Es fand sich, wider der Erwartung, kein signifikanter Gruppenunterschied in dem Verhältnis zwischen Duft- und Trägerluft, mit welchem die jeweiligen Stimuli dargeboten wurden (Die abhängige Variable war hierbei die Duftluft-Konzentration in Prozent, siehe Abschnitt 4.2.4). Dies galt für die Darbietung von PEA (Mann-Whitney U Test: $U = 100,5$; $z = -0,963$; $p = 0,335$; Patienten: $M = 0,718$; $SD = 0,25$; Probanden: $M = 0,792$; $SD = 0,32$) als auch Menthol ($U = 97,5$; $z = -0,972$; $p = 0,321$; Patienten: $M = 0,612$; $SD = 0,07$; Probanden: $M = 0,625$; $SD = 0,08$). Es fand sich allerdings ein hoch signifikanter Unterschied zwischen PEA und Menthol über beide Gruppen, in dem Sinne, dass PEA bei höherer Duftluft-Konzentration präsentiert wurde als Menthol (Wilcoxon-Test: $p < 0,001$; PEA: $M = 0,756$; $SD = 0,29$; Menthol: $M = 0,619$; $SD = 0,07$). Die deskriptive Statistik zeigt, dass die Flussrate für Menthol im Mittel leicht herunterreguliert (67% entsprechen dem Ausgangswert), PEA jedoch im Mittel nach oben reguliert werden musste, um einen mittleren Intensitätseindruck zu erzeugen.

5.2 Subjektive Bewertung der Stimuli

Im Zuge der Validierung des fMRT-Paradigmas sollte überprüft werden, ob Gruppenunterschiede im subjektiven Stimulus-Eindruck bestehen. Unterschiede in der wahrgenommenen Intensität oder der Hedonik können zu Aktivierungs- Unterschieden zwischen Patienten und Probanden beitragen (Anderson et al., 2003) und müssten in diesem Falle als Kovariaten in den statistischen Modellen berücksichtigt werden. Es wurden keine Gruppenunterschiede vermutet. Allerdings wurde angenommen, dass Menthol von beiden Gruppen im Vergleich zu PEA als bekannter eingeschätzt werden würde. Außerdem wurde überprüft, ob Reinluft tatsächlich keinen Geruchseindruck evoziert. Es wurde hier kein Gruppenunterschied angenommen.

Im Folgenden werden sowohl die deskriptiven Ergebnisse als auch die Inferenzstatistik der ANOVA beschrieben. Alle Subskalen wurden bis auf die Skala Bekanntheit sowohl vor als auch nach der MRT-Messung erhoben. Die subjektiven Bewertungen fanden statt, nachdem PEA und Menthol auf „mittlere“ Intensität eingestellt wurden.

5.2.1 Bewertung der Intensität

Vor der MRT-Messung

Die 2 x 2 Varianzanalyse zur wahrgenommenen Intensität ergab keinen Haupteffekt der GRUPPE [$F(1,29) = 0,07$; $p = 0,793$], d.h. dass ADHS-Patienten und Probanden, wie vermutet, beide Stimuli mit gleicher subjektiver Intensität wahrgenommen haben. Der Haupteffekt des STIMULUS wurde jedoch entgegen der Erwartung signifikant [$F(1,29) = 4,18$; $p = 0,050$]. Bei Betrachtung der deskriptiven Statistik zeigte sich, dass Menthol ($M = 3,02$; $SD = 0,65$) (obwohl mit niedrigerer Duftluft-Konzentration präsentiert) über beide Gruppen als signifikant intensiver wahrgenommen wurde als PEA ($M = 2,75$; $SD = 0,46$). Beide Mittelwerte befinden sich jedoch im „mittleren“ Toleranzbereich von 1,5 bis 3,5. Es lag keine Interaktion vor [$F(1,29) = 0,28$; $p = 0,60$]. Die wahrgenommene Intensität der Reinluft wurde ebenfalls bewertet. Es gab, wie angenommen, im Zweistichproben-T-Test keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,135$; Patienten: $M = 2,10$; $SD = 3,30$; Probanden: $M = 0,8$; $SD = 1,32$). Die deskriptive Statistik deutet bei den Patienten auf einen deutlichen Geruchseindruck, dies beruht auf dem Vorliegen von vier Ausreißern (jeweils mehr als 2 SD über dem Gesamtdurchschnitt). Zur deskriptiven Statistik siehe Tabelle 5.1 sowie Abbildung 5.1.

Nach der MRT-Messung

Tabelle 5.1: Deskriptive Statistik der Duftluft-Konzentration sowie der subjektiven Geruchsbewertung

		PEA [Mittelwert±SD]			Menthol [Mittelwert±SD]		
		ADHS	Probanden	Gesamt	ADHS	Probanden	Gesamt
Duftluft-Konzentration [%]		0,72±0,25	0,79±0,32	0,76±0,29	0,61±0,73	0,63±0,08	0,62±0,07
Intensität	vorher	2,69±0,63	2,81±0,46	2,75±0,54	3,03±0,63	3,00±0,68	3,02±0,65
	nachher	2,69±0,80	2,60±0,83	2,64±0,80	3,50±0,91	3,05±0,75	3,27±0,85
Angenehm	vorher	2,65±1,23	2,52±1,26	2,58±1,22	3,12±1,26	3,14±1,33	3,13±1,27
	nachher	3,06±1,31	3,15±0,98	3,03±1,23	2,59±1,43	3,18±1,42	2,90±1,44
Unangenehm	vorher	0,98±1,07	1,76±1,46	1,38±1,33	1,31±1,61	1,45±1,44	1,38±1,50
	nachher	0,98±0,79	1,35±1,14	1,12±0,99	0,56±1,57	0,30±0,64	0,43±0,56
Bekannt		1,60±1,53	1,54±1,28	1,57±1,38	3,93±1,17	4,10±1,22	4,00±1,18

Die 2 x 2 Varianzanalyse zur wahrgenommenen Intensität nach der MRT-Messung ergab, wie erwartet, keinen Haupteffekt der GRUPPE [$F(1,29) = 0,12$; $p = 0,299$]. Der Haupteffekt des STIMULUS wurde jedoch hochsignifikant [$F(1,29) = 17,40$; $p < 0,001$]. Bei Betrachtung der deskriptiven Statistik zeigt sich, dass Menthol ($M = 3,27$; $SD = 0,85$) über beide Gruppen als intensiver wahrgenommen wurde als PEA ($M = 2,64$; $SD = 0,8$). Beide Mittelwerte befanden sich jedoch noch immer im „mittleren“ Toleranzbereich. Es lag keine Interaktion vor [$F(1,29) = 1,21$; $p = 0,281$]. Die Gruppen zeigten, wie erwartet, keinen signifikanten Unterschied im subjektiven Intensitätseindruck von Reinluft ($p = 0,561$; Patienten: $M = 1,30$; $SD = 2,43$; Probanden: $M = 0,8$; $SD = 1,85$).

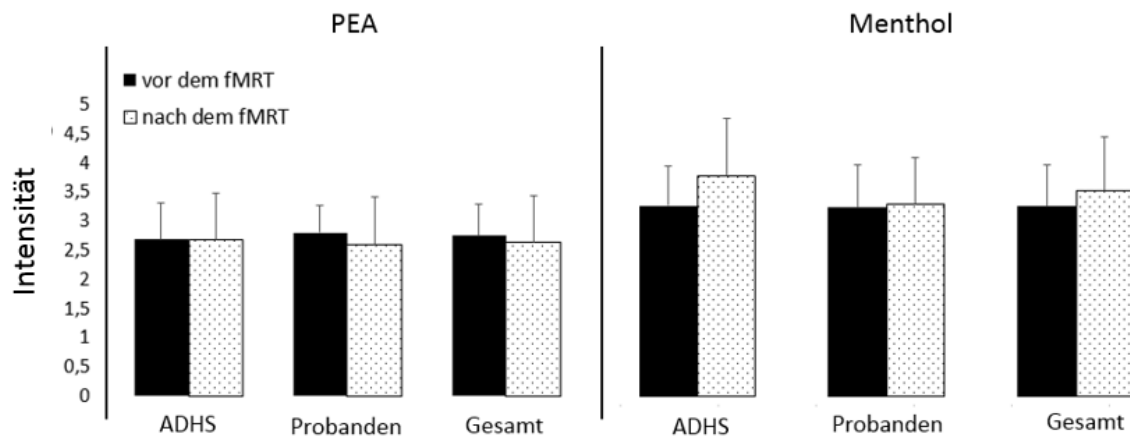


Abbildung 5.1: Subjektive Einschätzung der Reizintensität auf einer Skala von 0-5

5.2.2 Bewertung der Angenehmheit

Vor der MRT-Messung

Die 2x2 Varianzanalyse zur empfundenen Angenehmheit der Stimuli ergab, wie erwartet, keinen Haupteffekt der GRUPPE [$F(1,29) = 0,03$; $p = 0,868$]. Der Haupteffekt des STIMULUS wurde, wie ebenfalls vermutet, nicht signifikant, zeigte aber einen statistischen Trend [$F(1,29) = 3,55$; $p = 0,069$]. Bei näherer Betrachtung der deskriptiven Statistik zeigt sich, dass Menthol ($M = 3,02$; $SD = 0,65$) über beide Gruppen als etwas angenehmer empfunden wurde als PEA ($M = 2,75$; $SD = 0,46$). Es lag keine Interaktion vor [$F(1,29) = 0,07$; $p = 0,80$]. Siehe Abbildung 5.2.

Nach der MRT-Messung

Die 2 x 2 Varianzanalyse zur subjektiv empfundenen Angenehmheit nach der MRT-Messung ergab, wie erwartet, keinen Haupteffekt der GRUPPE [$F(1,29) = 0,62$; $p = 0,437$]. Der Haupteffekt des STIMULUS zeigte nach der MRT-Messung keinen statistischen Trend mehr [$F(1,28) = 0,25$; $p = 0,622$]. Es lag keine Interaktion vor [$F(1,28) = 1,11$; $p = 0,302$].

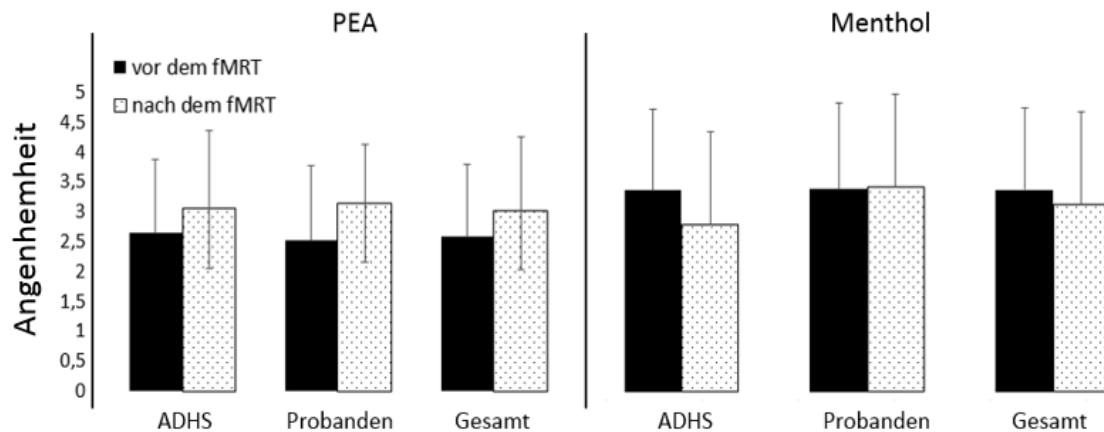


Abbildung 5.2: Subjektive Einschätzung der Reizangenehmheit auf einer Skala von 0-5

5.2.3 Bewertung der Unangenehmheit

Vor der MRT-Messung

Die 2 x 2 Varianzanalyse zur subjektiv empfundenen Unangenehmheit der Stimuli ergab, wie erwartet, weder einen Haupteffekt der GRUPPE [$F(1,29) = 1,90$; $p = 0,178$], noch einen Haupteffekt des STIMULUS [$F(1,29) = 0,00$; $p = 0,989$]. Es lag keine Interaktion vor [$F(1,29) = 0,64$; $p = 0,43$]. Siehe Abbildung 5.3.

Nach der MRT-Messung

Die 2 x 2 Varianzanalyse zur empfundenen Unangenehmheit nach der MRT-Messung ergab, wie vermutet, weder einen Haupteffekt der GRUPPE [$F(1,28) = 0,07$; $p = 0,797$], noch einen Haupteffekt des STIMULUS [$F(1,29) = 1,07$; $p = 0,31$]. Es lag keine Interaktion vor [$F(1,29) = 1,46$; $p = 0,237$].

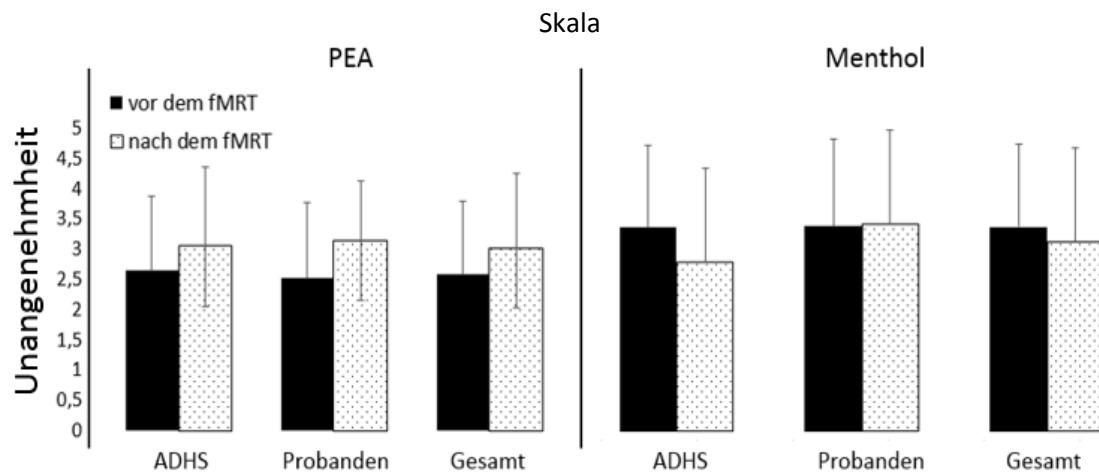


Abbildung 5.3: Subjektive Einschätzung der Reizunangenehmheit auf einer von 0-5

5.2.4 Bewertung der Bekanntheit

Die 2x2 Varianzanalyse zur Bekanntheit der Stimuli ergab, wie erwartet, keinen Haupteffekt der GRUPPE [$F(1,29) = 0,33$; $p = 0,857$]. Der Haupteffekt des STIMULUS wurde jedoch hochsignifikant [$F(1,29) = 41,22$; $p < 0,001$]. Bei Betrachtung der deskriptiven Statistik zeigte sich, dass Menthol ($M = 4,00$; $SD = 1,18$), wie vermutet, beiden Gruppen bekannter war als PEA ($M = 1,57$; $SD = 1,38$). Es lag keine Interaktion vor [$F(1,29) = 0,09$; $p = 0,764$]. Siehe Abbildung 5.4.

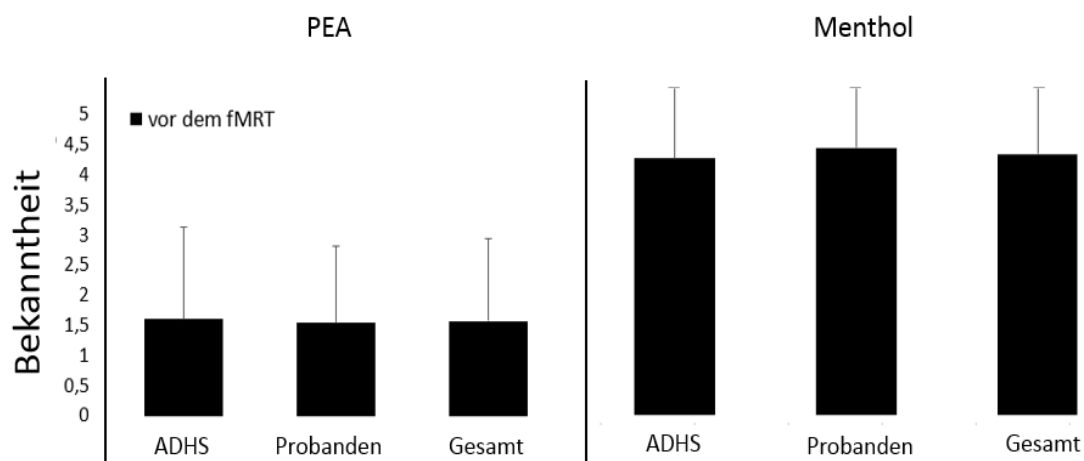


Abbildung 5.4: Subjektive Einschätzung der Reizbekanntheit auf einer Skala von 0-5

Zusammenfassung zum Duft-Trägerluft-Verhältnis sowie zu den subjektiven Bewertungsskalen

ADHS-Patienten und Probanden unterschieden sich nicht hinsichtlich der dargebotenen Duftluft-Konzentration, weder für PEA noch Menthol. PEA wurde jedoch über beide Gruppen hinweg mit höherer Duftluft-Konzentration dargeboten als Menthol. Die Ergebnisse der Varianzanalyse bestätigen die Hypothese und zeigen, dass es zwischen den Gruppen weder vor noch nach der MRT-Messung Unterschiede in der subjektiven Bewertung der Stimuli gab. Menthol wurde jedoch von beiden Gruppen, entgegen den Erwartungen, als signifikant intensiver empfunden als PEA- sowohl vor als auch nach der Messung. Beiden Gruppen war, wie vermutet, der Geruchseindruck von Menthol bekannter als der von PEA. Eine statistische Tendenz deutete an, dass Menthol vor der Messung als etwas angenehmer empfunden wurde als PEA. Der Intensitätseindruck von Reinluft unterschied sich ebenfalls nicht zwischen den Gruppen, was die Hypothese somit bestätigt.

5.3 Ergebnisse des fMRT-Geruchparadigmas: Aktivierungen und PPI

Die wichtigsten Aktivierungen werden in gesonderten Grafiken visualisiert. Zu sehen sind diejenigen Schichten, welche eine möglichst gute Darstellung der interessierenden Regionen boten, nicht zwangsläufig die Koordinaten der Aktivierungsmaxima. Alle Ergebnisse basieren auf einer Signifikanzschwelle von $p < 0,005$ und einer minimalen Clustergröße von 20 Voxel.

5.3.1 Validität des chemosensorischen Paradigmas

Es sollte überprüft werden, ob die eingesetzten Stimuli sowie das Timing des Paradigmas dazu geeignet sind, chemosensorische Prozesse mittels fMRT valide abzubilden. Es wurde erwartet, dass bei chemosensorischer Stimulation > Reinluft über beide Gruppen Aktivierungen im PIR, der Amygdala sowie dem OFC zu sehen sein würden. Darüber hinaus wurde unter der Bedingung Menthol > Reinluft eine Beteiligung des somatosensorischen Kortex erwartet.

5.3.1.1 Aktivierungen unter der Bedingung PEA vs. Reinluft*Über beide Versuchsgruppen**ROI-Analyse*

Es wurden a priori ROI-Analysen für den Kontrast PEA > Reinluft durchgeführt. Die Small Volume Correction (FWE-korrigiert) für die betreffenden Areale ergab signifikante

Aktivierungen (auf Voxel-Level) im bilateralen PIR, der bilateralen Amygdala und dem linken OFC. In der ROI des rechten OFC zeigten sich auch bei unkorrigierter Signifikanzschwelle keine aktivierten Voxel. Siehe hierzu Tabelle 5.2. Die Ergebnisse der ROI-Analyse zeigen, dass mit Hilfe des eingesetzten fMRT-Paradigmas sowie des Chemostimulus PEA in den erwarteten Regionen der Geruchsverarbeitung Aktivierungen erzeugt werden konnten und die Validität der olfaktorischen Abbildung somit angenommen werden kann.

Tabelle 5.2: Ergebnisse der ROI-Analyse im Kontrast PEA > Reinluft

Kontrast	Region	Seite	Koordinaten			k	t	p	P (FWE)
			x	y	z				
P > R	PIR	L	-26	2	-16	110	5,57	>0,001	0,001
			-22	2	-22		4,55	>0,001	0,010
			-28	12	-16		2,91	0,003	0,294
		R	30	6	-22	107	5,08	>0,001	0,003
			40	8	-14		3,64	0,001	0,004
			26	2	-22		3,52	>0,001	0,016
	Amygdala	L	-28	-2	-16	200	6,32	>0,001	<0,001
			-24	-14	-12		3,92	>0,001	0,038
		R	30	-2	-20	103	4,41	>0,001	0,013
			24	-2	-22		4,38	>0,001	0,014
	OFC	L	-30	34	-14	113	5,26	>0,001	0,009
		R	-	-	-				

OFC= Orbitofrontalkortex, PIR= piriformer Kortex, P= PEA, R= Reinluft

Gesamthirnanalyse

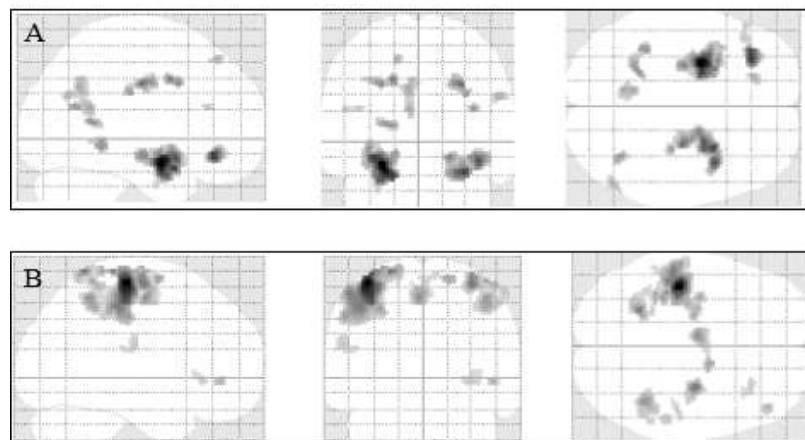


Abbildung 5.5: Glashirndarstellung über beide Gruppen im Kontrast A: PEA > Reinluft sowie B: Reinluft > PEA ($p < 0,005$; min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert)

Der Kontrast PEA > Reinluft zeigte über beide Versuchsgruppen hinweg deutliche Aktivierungen sekundärer sowie tertiärer Verarbeitungsregionen des olfaktorischen Kortex. Zur Übersicht über alle Aktivierungen siehe die Glashirndarstellung (Abbildung 5.5) sowie die Aktivierungstabelle (Tabelle 5.3). Sichtbar wurde ein ausgedehntes, linksseitiges Aktivierungscluster ($k = 578$), welches die Amygdala, den PIR, die Insula sowie den Hippokampus beinhaltete. Das Aktivierungsmaximum des linken Clusters lag hierbei innerhalb der Amygdala und bestand auch bei FWE-Korrektur. Das Aktivierungsmaximum eines großen rechten Clusters ($k = 468$) lag in der Insula. Dieses Cluster umfasste ebenfalls den PIR sowie die Amygdala. Eine signifikante Aktivierung fand sich darüber hinaus im linken OFC. Die Aktivierungscluster aller genannten Regionen bestanden auch bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,001$. Der Gegenkontrast Reinluft > PEA zeigte große Cluster bilateral im Gyrus prä- (rechts $k = 150$) und postzentralis (links $k = 1503$, auch bei FWE-Korrektur) sowie dem linken SMA ($k = 222$) und rechten Gyrus angularis ($k = 146$) (siehe Abbildung 5.6). Die genannten Aktivierungen bestanden auch bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,001$.

Tabelle 5.3: Ergebnisse der Gesamthirn-Analyse über beide Gruppen im Kontrast PEA > Reinluft sowie Reinluft > PEA

Kontrast	Region	Hemisphäre	Koordinaten			k	t	p	P (FWE)
			x	y	z				
P>R	Amygdala	L	-28	-2	-16	578	6,06	>0,001	0,044*
	PIR		-22	8	-22		4,41	>0,001	0,843*
	>Insula								
	>Hippokampus								
	OFC	L	-30	34	-14	108	5,07	>0,001	0,352*
	Insula	R	40	8	-14	468	4,98	>0,001	0,411*
	PIR		30	8	-22		4,87	>0,001	0,494*
	Amygdala		28	0	-22		4,86	>0,001	0,503*
	Fusiformis	L	-36	-46	-6	50	3,91	>0,001	0,995
	Precuneus	L	-8	-52	18	101	3,48	0,001	1,000
R>P	Gyrus postzentralis	L	-40	-26	62	1503	9,30	>0,001	>0,001*
	Gyrus präzentralis	R	32	-14	62	150	5,51	>0,001	0,138*
	SMA	L	-6	-12	52	222	4,98	>0,001	0,391*
	Gyrus präzentralis	L	-32	-10	60	47	4,26	>0,001	0,906
	Gyrus angularis	R	42	-48	52	146	4,13	>0,001	0,954
	SMG	R	54	-34	56	24	3,52	0,001	1,000
	Gyrus postzentralis	R	48	-26	48	21	2,86	0,004	1,000

*auch bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ und min. $k = 20$. OFC = Orbitofrontalkortex, PIR = piriformer Kortex, SMA = supplementär motorisches Areal, SMG = Gyrus supramarginalis. P = PEA, R = Reinluft. Eingerückt = dem Cluster zugehörig

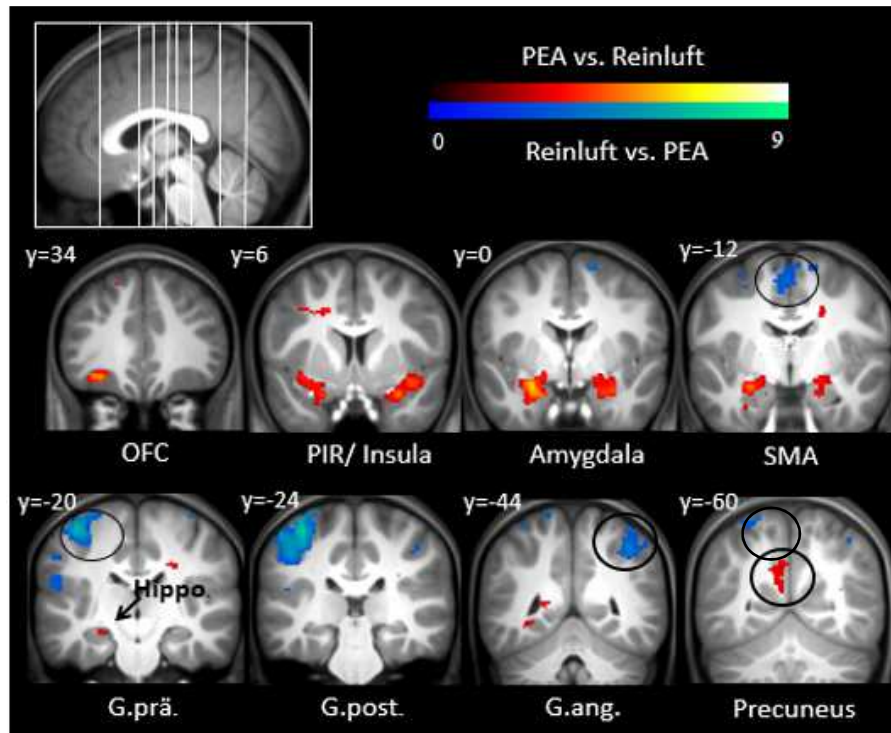


Abbildung 5.6: Gesamthirnanalyse über beide Versuchsgruppen im Kontrast PEA > Reinluft (rote Aktivierungsskala) sowie Reinluft > PEA (blaue Aktivierungsskala) ($p < 0,005$; min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert). Projektion auf DARTEL-Gruppentemplate. G.ang = Gyrus angularis, G.post = Gyrus postcentralis, G.prä = Gyrus präcentralis, Hippo. = Hippokampus, OFC = Orbitofrontalkortex, PIR = Piriformer Kortex, SMA = Supplementär motorisches Areal. Kreis = unter der Abbildung genannte Region

Patienten

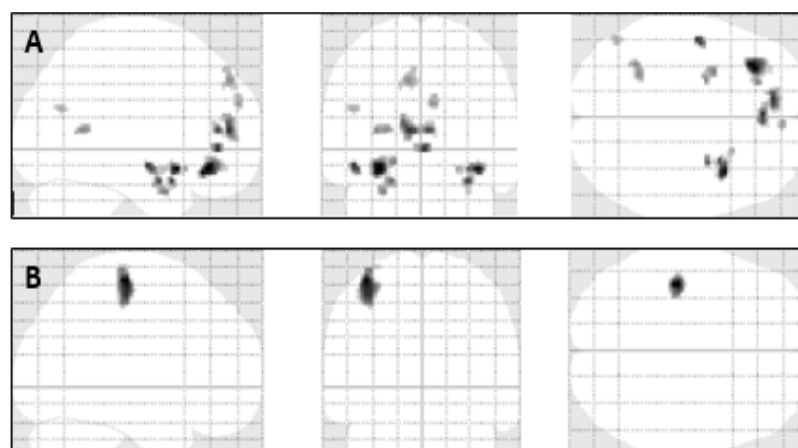


Abbildung 5.7: Glashirndarstellung der Patienten im Kontrast A: PEA > Reinluft sowie B: Reinluft > PEA ($p < 0,005$; min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert)

Bei der separaten Betrachtung der ADHS-Patienten zeigten sich im Kontrast PEA > Reinluft u.a. Aktivierungen in sekundären und tertiären Arealen olfaktorischer Reizverarbeitung. Zur Übersicht über alle Aktivierungen siehe die Glashirndarstellung (Abbildung 5.7) sowie die Aktivierungstabelle (Tabelle 5.4). Das Aktivierungsmaximum befand sich im OFC ($k = 166$), welcher auch bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ aktiviert war. Aktivierungen fanden sich außerdem im rechten PIR, dessen Cluster ($k = 76$) ebenfalls die Insula enthielt sowie in der linken Amygdala. Ein relativ kleines Cluster ($k = 23$) zeigte sich im ACC. Im Gegenkontrast Reinluft > PEA wurde ausschließlich ein großes Cluster ($k = 218$) im linken Gyrus präzentralis evident, welches ebenfalls bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ aktiviert war. Siehe hierzu Abbildung 5.8.

Tabelle 5.4: Ergebnisse der Gesamthirn-Analyse der Patienten im Kontrast PEA > Reinluft sowie Reinluft > PEA

Kontrast	Region	Hemisphäre	Koordinaten			k	t	p	P (FWE)
			x	y	z				
P>R	OFC	L	-30	34	-14	166	5,71	<0,001	0,762*
			-20	36	-10		4,17	<0,001	1,000
	MTG	L	-48	-8	-12	24	3,60	0,002	1,000
	PIR	R	30	8	-22	76	4,54	<0,001	0,998
	Insula		32	12	-14		4,14	<0,001	1,000
	ACC	L	-14	48	14	64	4,49	<0,001	0,999
			-10	50	6		3,71	0,001	1,000
	Amygdala	L	-28	4	-28	39	4,17	<0,001	1,000
			-22	-2	-22		3,47	0,002	1,000
	ACC	R	4	40	10	23	3,58	0,002	1,000
R>P	Gyrus präzentralis	L	-40	-24	62	218	5,64	<0,001	0,769*

*auch bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ und min $k = 20$. ACC = anteriores Cingulum, OFC = Orbitofrontalkortex, MTG = mittlerer Gyrus temporalis, PIR = piriformer Kortex. P = PEA, R = Reinluft

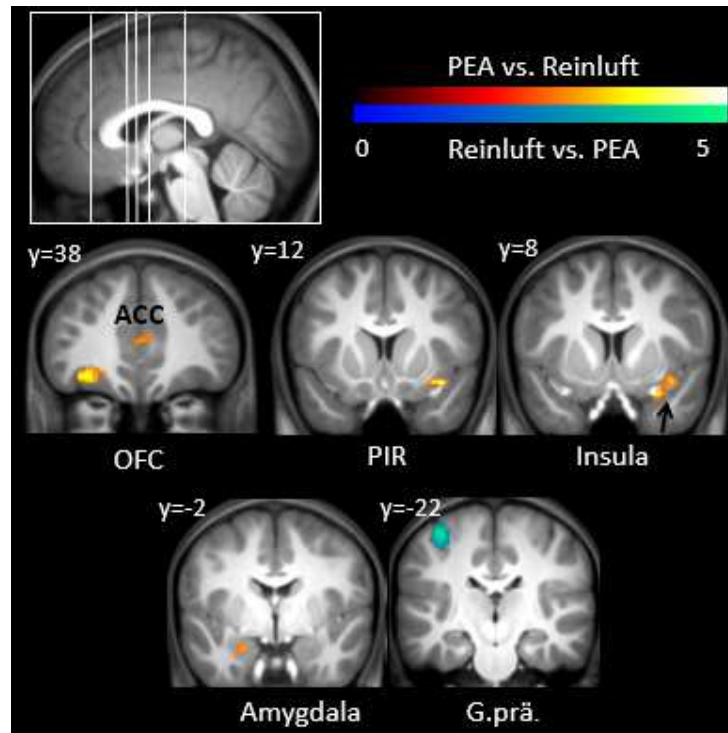


Abbildung 5.8: Gesamthirnanalyse der Patienten im Kontrast PEA > Reinluft (rote Aktivierungsskala) sowie Reinluft > PEA (blaue Aktivierungsskala) ($p < 0,005$; min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert). Projektion auf DARTEL-Gruppentemplate. ACC = anteriores Cingulum, G.prä. = Gyrus präzentralis, OFC = Orbitofrontalkortex, PIR = piriformer Kortex

Probanden

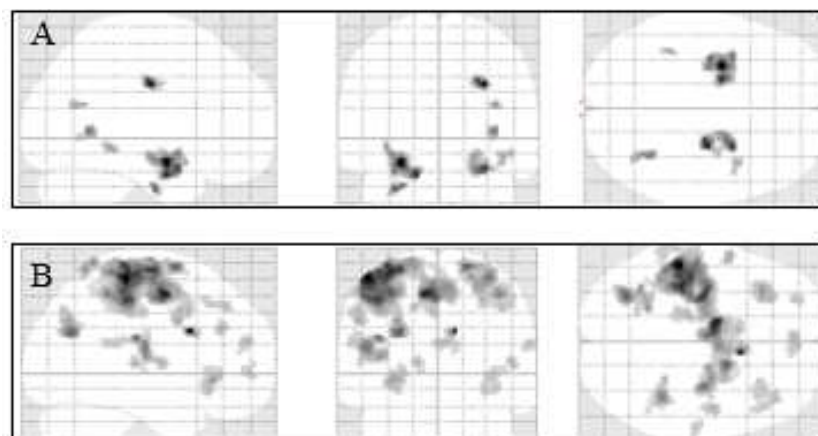


Abbildung 5.9: Glashirndarstellung der Probanden im Kontrast A: PEA > Reinluft sowie B: Reinluft > PEA ($p < 0,005$; min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert)

Bei der separaten Betrachtung der Probanden zeigten sich im Kontrast PEA > Reinluft ebenfalls Aktivierungen in sekundären und tertiären Arealen olfaktorischer Reizverarbeitung. Zur Übersicht über alle Aktivierungen siehe die Glashirndarstellung (Abbildung 5.9) sowie die Aktivierungstabelle (Tabelle 5.5). Das Aktivierungsmaximum befand sich in der linken Amygdala. Das ausgedehnte Cluster ($k = 355$) umfasste ebenfalls den linken PIR. Signifikante Aktivierungen zeigten sich außerdem in der rechten Insula, dem rechten PIR sowie der rechten Amygdala. Amygdala und PIR waren bilateral auch bei einer Schwelle von Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ aktiviert. Im Gegenkontrast Reinluft > PEA konnten mehrere, große kortikale Cluster detektiert werden. Das Aktivierungsmaximum lag hierbei im Gyrus postzentralis als Teil eines sehr ausgedehnten Clusters ($k = 3435$), welches auch das SMA beinhaltete und ebenfalls bei FWE-Korrektur Aktivierung zeigte. Weitere Aktivierungen fanden sich u.a. im bilateralen Gyrus präzentralis und im rechten Gyrus angularis sowie im linken Pulvinar (Thalamuskern). Alle genannten Regionen, ausgenommen der Pulvinar, waren auch bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ aktiviert. Siehe hierzu Abbildung 5.10.

Tabelle 5.5: Ergebnisse der Gesamthirn-Analyse der Probanden im Kontrast PEA > Reinluft sowie Reinluft > PEA

Kontrast	Region	Hemisphäre	Koordinaten			k	t	p	P (FWE)
			x	y	z				
P>R	Amygdala	L	-28	-4	-18	355	6,09	<0,001	0,620*
			-18	-4	-24		5,23	<0,001	0,953*
	PIR		-32	4	-24		4,42	<0,001	1,000*
	PIR >Insula	R	28	4	-22	183	5,11	<0,001	0,972*
			22	-4	-14		4,08	<0,001	1,000*
	Gyrus fusiformis	L	-32	-12	-34	35	4,88	<0,001	0,993
	Insula	R	46	6	-12	30	3,84	0,001	1,000
R>P	Gyrus postzentralis	L	-50	-32	60	3435	9,61	<0,001	0,007*
	SMA		-8	-6	50		8,98	<0,001	0,018*
	Gyrus occipitalis	L	-28	-68	26	202	6,94	<0,001	0,276*
	Parietales Operculum	L	-42	-24	22	399	6,71	<0,001	0,353*
			-50	-18	16		6,27	<0,001	0,533*
	Gyrus angularis	R	40	-44	50	204	5,67	<0,001	0,817*
			28	-42	46		4,54	<0,001	1,000
	Gyrus präzentralis	R	32	-14	60	401	5,56	<0,001	0,857*
			26	-10	56		4,78	<0,001	0,996*
	Basales Operculum	L	-32	28	-6	155	4,89	<0,001	0,992*
	Gyrus präzentralis	L	-56	4	34	57	4,19	<0,001	1,000*
	Thalamus (Pulvinar)	L	-16	-26	4	37	4,17	<0,001	1,000
	PCC	L	-18	-32	42	48	4,16	0,001	1,000
	SFG	L	-28	52	-2	45	3,90	0,001	1,000
	Basales Operculum	R	36	28	-6	150	3,89	0,001	1,000
			30	26	-14		3,86	0,001	1,000
	ACC	R	4	52	20	28	3,44	0,002	1,000
			10	46	12		3,24	0,003	1,000

*auch bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ und min. $k = 20$. ACC = anteriores Cingulum, PIR = piriformer Kortex, PCC = posteriors Cingulum, SFG = superiorer Gyrus frontalis, SMA = supplementär motorisches Areal. P = PEA, R = Reinluft. Eingerück t= dem Cluster zugehörig

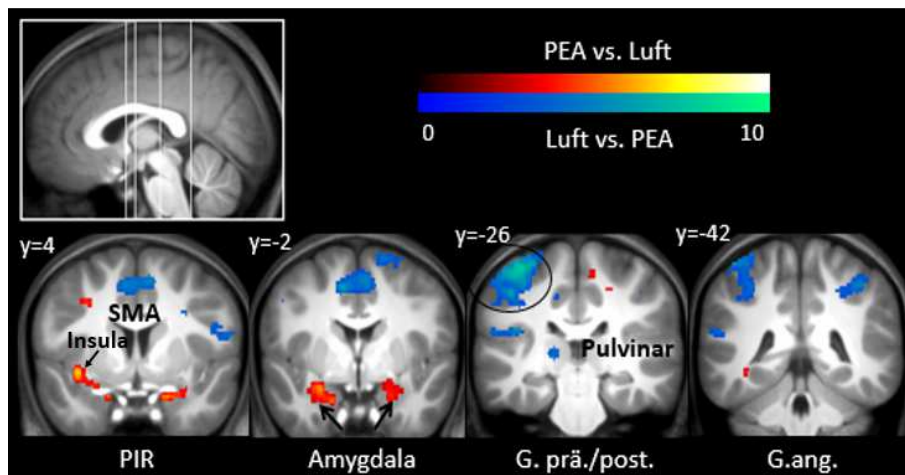


Abbildung 5.10: Gesamthirnanalyse der Probanden im Kontrast PEA > Reinluft (rote Aktivierungsskala) sowie Reinluft > PEA (blaue Aktivierungsskala) ($p < 0,005$; min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert). Projektion auf DARTEL-Gruppentemplate. G.ang. = Gyrus angularis, G.post. = Gyrus postzentralis, G.prä. = Gyrus präzentralis, PIR = Piriformer Kortex, SMA = supplementär motorisches Areal. Kreis = unter der Abbildung genannte Region

5.3.1.2 Aktivierungen unter der Bedingung Menthol vs. Reinluft

Über beide Versuchsgruppen

ROI-Analyse

Die Small Volume Correction (FWE-korrigiert) für die a priori definierten ROIs ergab signifikante Aktivierungen (auf Voxel-Level) im bilateralen PIR und in der bilateralen Amygdala. Im somatosensorischen Kortex und OFC zeigten sich auch bei unkorrigierter Signifikanzschwelle von $p < 0,005$ und einer minimalen Clustergröße von 20 Voxel allerdings keine signifikant aktivierten Voxel. Siehe hierzu Tabelle 5.6.

Die Aktivierungen im PIR und der Amygdala bestätigen die Hypothese, dass das fMRT-Paradigma sowie der Chemostimulus Menthol dazu geeignet waren, eine Beteiligung des sekundären olfaktorischen Kortex zu evozieren (Dieser ist auch an der Verarbeitung trigeminaler Reize beteiligt). Die Erwartungen bzgl. der Aktivierungen im OFC und somatosensorischen Kortex wurden jedoch nicht bestätigt. Aufgrund des Ausbleibens somatosensorischer Aktivierung kann keine eindeutige Aussage darüber getroffen werden, ob Menthol dazu geeignet war, das trigeminale System abzubilden.

Tabelle 5.6: Ergebnisse der ROI-Analyse im Kontrast Menthol > Reinluft sowie Reinluft > Menthol

Kontrast	Region	Hemisphäre	Koordinaten			k	t	p	P (FWE)
M>R			x	y	z				
	PIR	L	-30	2	-14	126	5,95	<0,001	<0,001
			-38	8	-10		5,40	<0,001	0,001
		R	26	2	-22	106	5,59	<0,001	0,001
			30	2	-16		5,29	<0,001	0,002
			36	8	-12		3,52	0,001	0,093
	Amygdala	L	-28	-2	-16	205	7,28	<0,001	<0,001
			-24	-2	-22		6,26	<0,001	<0,001
			-22	-6	-14		5,16	<0,001	0,002
		R	24	-2	-22	93	5,19	<0,001	0,002
			28	-2	-16		4,83	<0,001	0,005
	OFC	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gyrus postzentralis	-	-	-	-	-	-	-	-

* PIR = piriformer Kortex, OFC = Orbitofrontalkortex. M = Menthol, R = Reinluft

Gesamthirn-Analyse

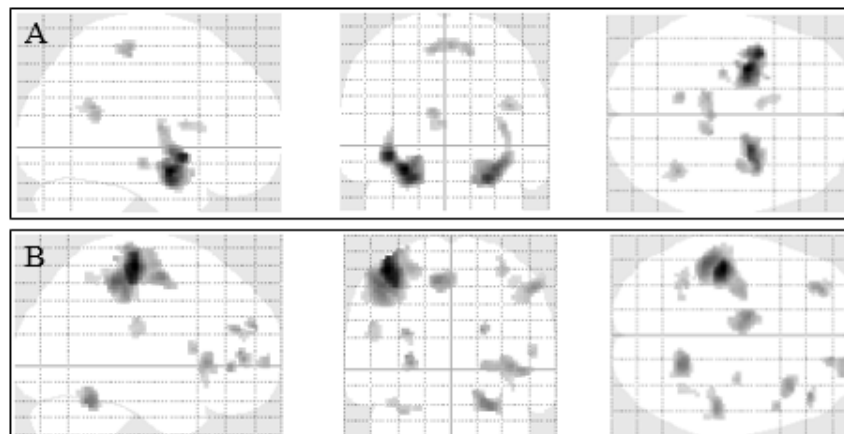


Abbildung 5.11: Glashirndarstellung über beide Gruppen im Kontrast A: Menthol > Reinluft sowie B: Reinluft > Menthol ($p < 0,005$; min. $k = 20$, unkorrigiert)

Im Kontrast Menthol > Reinluft zeigten sich bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,005$ (min. $k = 20$) über beide Versuchsgruppen hinweg ausgedehnte Aktivierungen u.a. sekundärer sowie tertiärer Verarbeitungsregionen des olfaktorischen Kortex. Zur Übersicht über alle Aktivierungen siehe die Glashirndarstellung (Abbildung 5.11) sowie die Aktivierungstabelle (Tabelle 5.7). Es zeigte sich ein großes, linksseitiges Aktivierungscluster ($k = 693$), welches die Amygdala, die Insula (beide Strukturen auch bei

FWE) sowie den PIR beinhaltete. Das Aktivierungsmaximum der Gesamthirnanalyse lag in der linken Amygdala. In der rechten Hemisphäre wurde ebenfalls ein ausgedehntes Cluster evident ($k = 476$) mit Subaktivierungen in der Insula und –ebenfalls enthalten- dem PIR. Weitere Aktivierungen fanden sich im linken Hippokampus und Caudatus. Im Kontrast Reinluft > Menthol zeigte sich ein großes linksseitiges Cluster ($k = 1416$) im Gyrus prä- sowie postzentralis. Weitere ausgedehnte Aktivierungen fanden sich zum Beispiel im rechten SMG und Gyrus präzentralis. Das Aktivierungsmaximum der Gesamthirnanalyse lag im linken Gyrus postzentralis und bestand auch bei FWE-Korrektur. Siehe hierzu Abbildung 5.12.

Tabelle 5.7: Ergebnisse der Gesamthin-Analyse über beide Gruppen im Kontrast Menthol > Reinluft sowie Reinluft > Menthol

Kontrast	Region	Hemisphäre	Koordinaten			k	t	p	P(FWE)
			x	y	z				
M>R	Amygdala	L	-28	-2	-16	693	7,40	<0,001	0,002*
	Insula	L	-38	6	-8		6,72	<0,001	0,009*
	PIR	L	-22	12	-18		3,41	0,001	1,000
	Amygdala	R	26	0	-22	476	5,99	<0,001	0,050*
	Insula	R	34	4	-14		5,10	<0,001	0,319*
	>PIR								
	Lobulus paracentralis	L	2	-28	58	149	3,93	<0,001	0,992
	Hippokampus	L	-26	-20	-12	28	3,77	<0,001	0,999
	Gyrus occipitalis	L	-10	-50	18	40	3,77	<0,001	0,999
	STG	R	40	-52	22	54	3,76	<0,001	0,999
	Caudatus	L	-6	8	12	28	3,27	0,001	1,000
			-10	16	12		3,02	0,003	1,000
R>M	Gyrus postzentralis	L	-42	-24	60	1416	7,02	<0,001	0,005*
			-46	-34	50		5,22	<0,001	0,258*
	>Gyrus präzentralis								
	Cerebellum	R	22	-54	-24	137	4,62	<0,001	0,681*
	SMA	L	-10	-6	52	209	4,47	<0,001	0,794*
	SMG	R	52	-28	48	138	4,36	<0,001	0,866*
			38	-32	42		3,08	0,002	1,000
	Basales Operculum	R	36	22	0	141	4,15	<0,001	0,955*
			34	20	-8		3,10	0,002	1,000
	MFG	L	-30	42	20	38	3,74	<0,001	0,999
	Gyrus präzentralis	R	32	-14	60	44	3,55	0,001	1,000
	Cerebellum	L	-32	-50	-28	29	3,35	0,001	1,000

*auch bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ und min. $k = 20$. MFG = mittlerer Gyrus frontalis, PIR = piriformer Kortex, SMA = supplementär motorisches Areal, SMG = Gyrus supramarginalis, STG = superiorer Gyrus temporalis. M = Menthol, R = Reinluft. Eingerückt = dem Cluster zugehörig

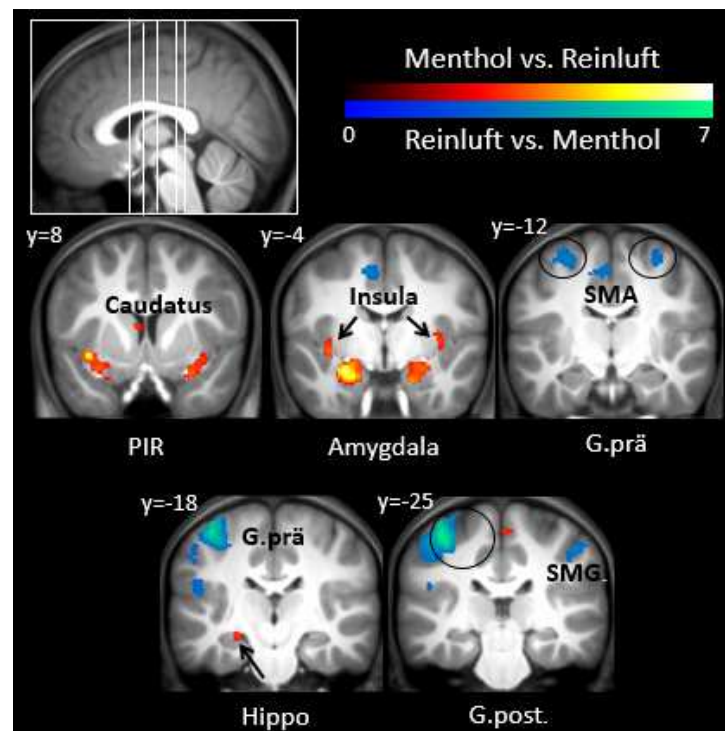


Abbildung 5.12: Gesamthirnanalyse über beide Versuchsgruppen im Kontrast Menthol > Reinluft (rote Aktivierungsskala) sowie Reinluft > Menthol (blaue Aktivierungsskala) ($p < 0,005$; min. $k = 20$ Voxel unkorrigiert). Projektion auf DARTEL-Gruppentemplate. G.post = Gyrus postzentralis, G.prä = Gyrus präzentralis, Hippo. = Hippokampus, PIR = Piriformer Kortex, SMA = Supplementär motorisches Areal, SMG = Gyrus supramarginalis. Kreis = unter der Abbildung genannte Region

Patienten

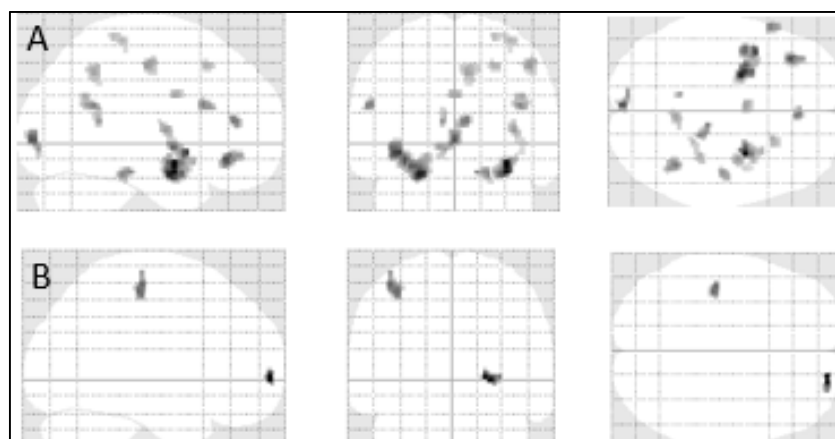


Abbildung 5.13: Glashirndarstellung der Patienten im Kontrast A: Menthol > Reinluft sowie B: Reinluft > Menthol ($p < 0,005$; min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert)

Das Aktivierungsmaximum des Kontrastes Menthol > Reinluft lag bei den Patienten in der rechten Amygdala ($k = 169$). Außerdem fanden sich signifikante Aktivierungen der linken Amygdala, des beidseitigen PIR, im linken OFC sowie der beidseitigen Insula. Die beidseitige Amygdala sowie der linke PIR und die linke Insula waren auch bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ aktiviert. Darüber hinaus bestand ein Cluster im rechten Precuneus ($k = 100$). Im Gegenkontrast Reinluft vs. Menthol wurde u.a. ein Cluster im linken Gyrus präzentralis evident (siehe Abbildung 5.14). Zur Übersicht über alle Aktivierungen siehe die Glashirndarstellung (Abbildung 5.13) sowie die Aktivierungstabelle (Tabelle 5.8).

Tabelle 5.8: Ergebnisse der Gesamthirn-Analyse der Patienten im Kontrast Menthol > Reinluft sowie Reinluft > Menthol

Kontrast	Region	Hemisphäre	Koordinaten			k	t	p	P(FWE)
			x	y	z				
M>R	Amygdala	R	32	0	-14	169	6,26	<0,001	0,513*
	Insula		42	2	-8		3,20	0,003	1,000
	PIR		28	12	-14		3,17	0,003	1,000
	Amygdala	L	-24	-4	-22	343	5,72	<0,001	0,755*
	Insula		-38	8	-8		5,26	<0,001	0,918*
	PIR		-24	4	-20		4,88	<0,001	0,983*
	Gyrus occipitalis	L	-2	-92	0	59	4,90	<0,001	0,981
			-8	-88	-6		3,95	0,001	1,000
	OFC	L	-34	34	-12	53	4,22	<0,001	1,000
	Frontal inferiores	L	-56	18	22	36	4,09	0,001	1,000
	Operculum								
	Insula	R	36	-6	6	36	4,04	0,001	1,000
	Precuneus	R	6	-52	42	100	3,96	0,001	1,000
			6	-40	34		3,42	0,002	1,000
	SFG	R	26	20	48	24	3,60	0,001	1,000
R>M	MFG		20	60	0	23	4,22	<0,001	1,000
	Gyrus präzentralis	L	-42	-24	58	57	3,62	0,001	1,000

*auch bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ und min. $k = 20$. OFC = Orbitofrontalkortex, MFG = mittlerer Gyrus frontalis, PIR = piriformer Kortex, SFG = superiorer Gyrus frontalis. M = Menthol, R= Reinluft

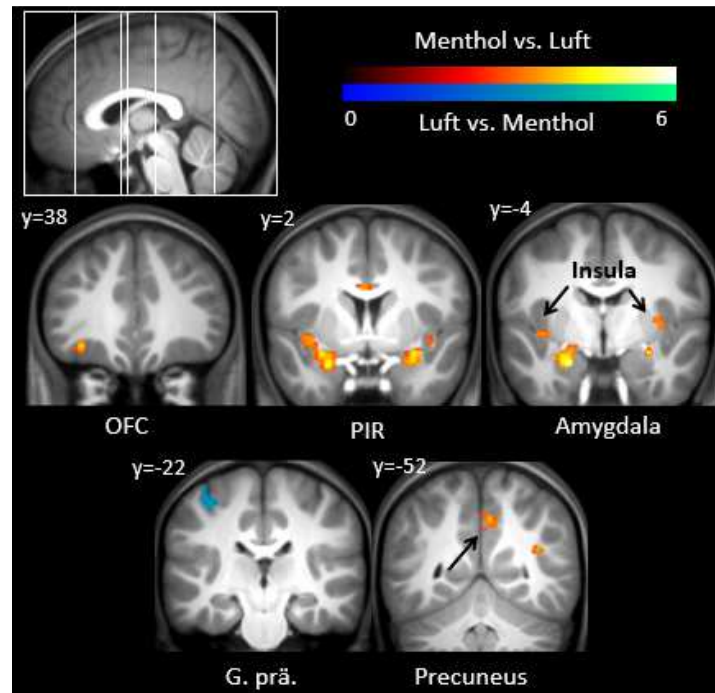


Abbildung 5.14: Gesamthirnanalyse der Patienten im Kontrast Menthol > Reinluft (rote Aktivierungsskala) sowie Reinluft > Menthol (blaue Aktivierungsskala) ($p < 0,005$; min. $k = 20$ Voxel unkorrigiert). Projektion auf DARTEL-Gruppentemplate. G.prä = Gyrus präzentralis, OFC = Orbitofrontalkortex, PIR = piriformer Kortex

Probanden

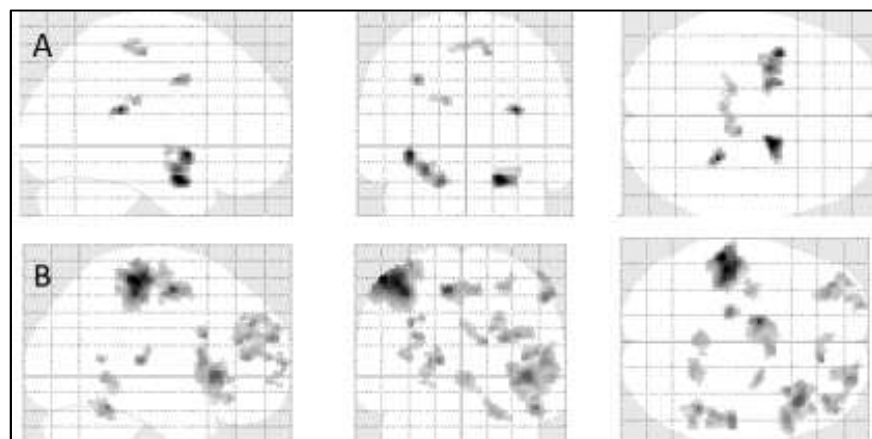


Abbildung 5.15: Glashirndarstellung der Probanden im Kontrast A: Menthol > Reinluft sowie B: Reinluft > Menthol ($p < 0,005$, min. $k = 20$, unkorrigiert)

Bei der separaten Betrachtung der Probanden bestand das Aktivierungsmaximum im Kontrast Menthol vs. Reinluft in der rechten Amygdala, deren Aktivierungscluster ($k = 152$) den rechten PIR beinhaltete. Außerdem fand sich ein linkes Cluster ($k = 273$), erstreckt über

Insula, PIR und Amygdala. Im Gegenkontrast Reinluft vs. Menthol zeigten sich zahlreiche ausgedehnte kortikale Aktivierungen zum Beispiel im linken Gyrus postzentralis ($k = 1903$) sowie linksseitig das SMA ($k = 923$). Darüber hinaus fanden sich signifikante Aktivierungen im rechten Gyrus postzentralis, im rechten SMG sowie bilateral im Pulvinar ($k = 190$ bzw. 90) (siehe Abbildung 5.16). Zur Übersicht über alle Aktivierungen siehe die Glashirndarstellung (Abbildung 5.15) sowie die Aktivierungstabelle (Tabelle 5.9).

Tabelle 5.9: Ergebnisse der Gesamthirn-Analyse der Probanden im Kontrast Menthol > Reinluft sowie Reinluft > Menthol

Kontrast	Region	Hemisphäre	Koordinaten			k	t	p	P (FWE)
			x	y	z				
M>R	Amygdala	R	20	0	-22	152	7,00	<0,001	0,256*
			26	-2	-16		3,34	0,002	1,000
	>PIR								
	Insula	L	-36	4	-8	273	6,11	<0,001	0,604*
	PIR		-28	-2	-16		5,44	<0,001	0,894*
	Amygdala		-18	-2	-24		5,24	<0,001	0,948*
R>M	Gyrus postzentralis	L	-44	-28	56	1903	8,94	<0,001	0,019*
			-52	-32	58		8,91	<0,001	0,020*
	SMA	L	-10	-6	52	923	7,37	<0,001	0,171*
			8	2	52		5,12	<0,001	0,968*
	Frontales Operculum	R	40	22	-2	1696	6,76	<0,001	0,328*
	ITG	R	46	-48	-22	657	6,21	<0,001	0,554*
	Cerebellum		2	-50	-4		4,98	<0,001	0,985
	Gyrus postzentralis	R	52	-26	48	525	6,08	<0,001	0,617*
			50	-38	62		5,19	<0,001	0,957*
	Thalamus (Pulvinar)	L	-16	-26	8	190	6,07	<0,001	0,621*
	MFG	R	26	58	22	963	5,86	<0,001	0,723*
			40	42	10		5,49	0,001	0,880*
	ACC	R	14	38	20	427	5,60	<0,001	0,839*
			8	44	12		4,44	<0,001	1,000
	Gyrus präzentralis	R	26	-6	54	146	5,09	<0,001	0,973
	Gyrus occipitalis	L	-40	-70	-2	26	4,80	<0,001	0,995
	Thalamus (Pulvinar)	R	6	-16	16	90	4,49	<0,001	1,000
			12	-20	12		3,64	<0,001	1,000
	Cerebellum		-32	-50	-28	22	4,48	<0,001	1,000
	Thalamus (Pulvinar)	R	10	-30	4	21	4,18	<0,001	1,000
	Basales Operculum	L	-36	28	-8	267	4,07	0,001	1,000
	SMG	R	50	-54	44	28	3,50	0,002	1,000

*auch bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ und min. $k = 20$. ACC = anteriores Cingulum, ITG = inferiorer Gyrus temporalis, MFG = mittlerer Gyrus frontalis, PIR = piriformer Kortex, SMA = supplementär motorisches Areal, SMG = Gyrus supramarginalis. M = Menthol, R = Reinluft. Eingerückt = dem Cluster zugehörig

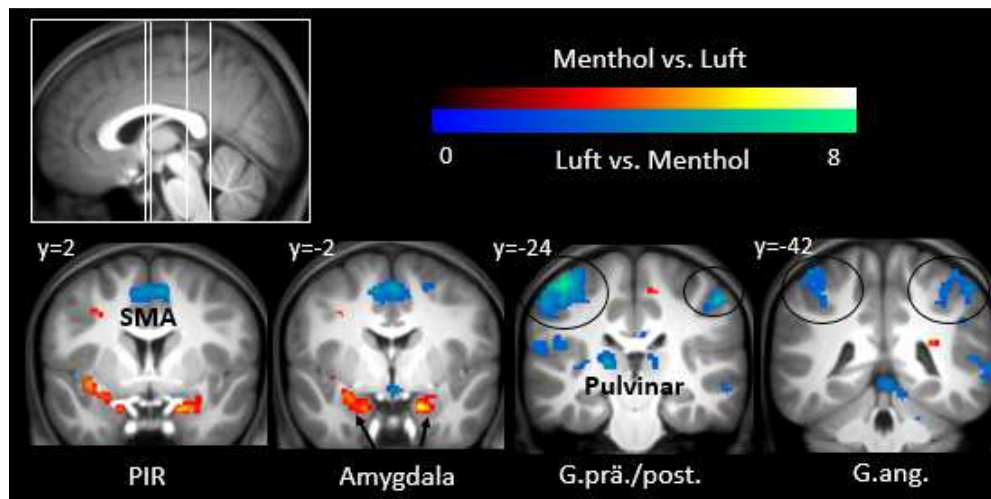


Abbildung 5.16: Gesamthirnanalyse der Probanden im Kontrast Menthol > Reinluft (rote Aktivierungsskala) sowie Reinluft > Menthol (blaue Aktivierungsskala) ($p < 0,005$; min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert). Projektion auf DARTEL-Gruppentemplate. G.ang. = Gyrus angularis, G.post = Gyrus postzentralis, G.prä = Gyrus präzentralis, PIR = piriformer Kortex, SMA = supplementär motorisches Areal. Kreis = unter der Abbildung genannte Region

Überprüfung der somatosensorischen Aktivierung

Da bei trigeminaler Stimulation Aktivierung des somatosensorischen Kortex erwartet wurde, diese jedoch im Kontrast Menthol vs. Reinluft ausblieb, wurde zusätzlich die Aktivierung über beide Gruppen hinweg nur für den Haupteffekt Menthol sowie Reinluft in der ROI-Analyse betrachtet. Es zeigte sich in der Small Volume Correction bei Menthol und Reinluft signifikante Aktivierung des linken Gyrus postzentralis. Der T-Wert für das Peak-Cluster war bei Reinluft (8,27) stärker als bei Menthol (5,61). Dies könnte die Mehraktivierung des somatosensorischen Kortex im Kontrast Reinluft > Menthol sowie das Ausbleiben dieser im Kontrast Menthol > Reinluft erklären. Zusätzlich wurde die somatosensorische Aktivierung bei Stimulation mit PEA betrachtet. Auch hier fand sich FWE-korrigierte Aktivierung des linken Gyrus postzentralis (T-Wert = 5,46). Dies spricht zwar für die Beteiligung des somatosensorischen Systems, allerdings erscheint diese unsystematisch für alle Stimuli. In dieser Analyse zeigen sich somit keine Hinweise auf eine differenzierte Stimulation des somatosensorischen Systems durch den Chemostimulus Menthol.

5.2.1.3 Aktivierungen unter der Bedingung PEA vs. Menthol

Über beide Versuchsgruppen

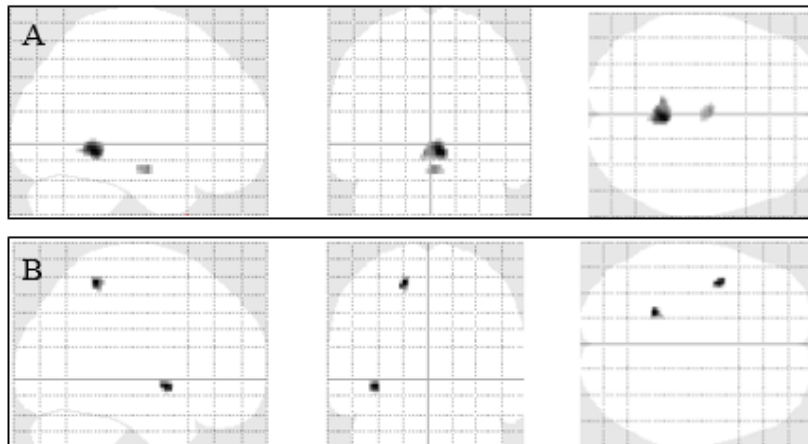


Abbildung 5.17: Glashirndarstellung über beide Gruppen im Kontrast A: PEA > Menthol sowie B: Menthol > PEA ($p < 0,005$; Clustergröße min. 20 Voxel, unkorrigiert)

Im Kontrast PEA > Menthol über beide Versuchsgruppen wurde, wie erwartet, ein signifikantes Aktivierungscluster im Cerebellum evident ($k = 151$). Siehe hierzu Abbildung 5.18. Im Gegenkontrast Menthol > PEA stellten sich keine signifikanten, plausiblen Aktivierungen dar, vielmehr handelte es sich um Artefakte in der weißen Substanz. Zur Information über alle Aktivierungen siehe die Glashirndarstellung (Abbildung 5.17) sowie die Aktivierungstabelle (Tabelle 5.10). Es wurde eingangs die Hypothese aufgestellt, dass bei Menthol > PEA Mehraktivierungen im Hirnstamm, somatosensorischen Kortex oder Thalamus zu sehen sein würden. Dies konnte somit nicht bestätigt werden. Das Ergebnis liefert dementsprechend keinen Hinweis auf eine, sich von PEA abgrenzende, trigeminale Verarbeitung des Stimulus Menthol.

Tabelle 5.10: Ergebnisse der Gesamthirn-Analyse über beide Gruppen im Kontrast PEA > Menthol sowie Menthol > PEA

Kontrast	Region	Hemisphäre	Koordinaten			k	t	P	P (FWE)
			x	y	z				
P>M	Cerebellum	R	4	-46	-6	151	4.72	0.000	0.680*
			-6	-46	-8		3.55	0.001	1.000*
	-		0	-10	-16	32	3.54	0.001	1.000
M>P	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M = Menthol, P =PEA

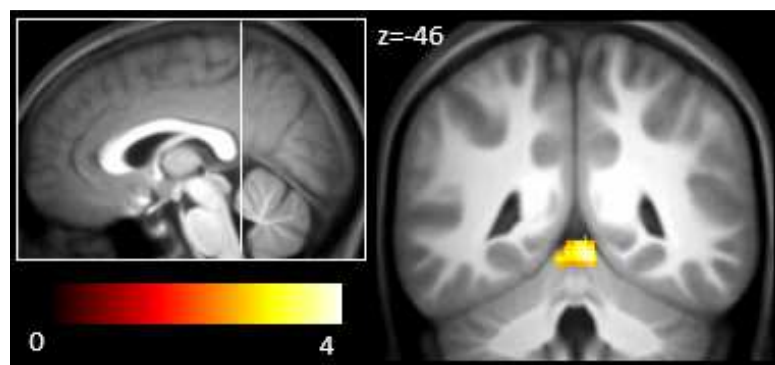


Abbildung 5.18: Aktivierung des Cerebellums in der Gesamthirnanalyse über beide Versuchsgruppen im Kontrast PEA > Menthol ($p < 0,005$, min. $k = 20$, unkorrigiert). Projektion auf DARTEL-Gruppentemplate

5.3.2 Aktivierungen im Gruppenkontrast

In den folgenden Abschnitten werden die der Studie zugrunde liegenden Haupthypothesen geprüft. Es wurden Hyperaktivierungen bei ADHS in den Strukturen des Salienz-Netzwerkes und anderen Regionen multimodaler Reizintegration erwartet, sowohl bei PEA als auch Menthol. Allerdings wurde angenommen, dass diese bei Menthol weniger ausgeprägt sein würden. Es wurden weder für PEA noch Menthol Mehraktivierungen im Kontrast Probanden > Patienten vermutet.

5.3.2.1 Gruppenkontrast unter der Bedingung PEA

Patienten > Probanden

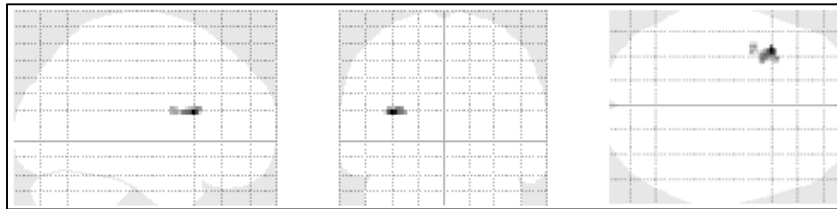


Abbildung 5.19: Glashirndarstellung des Kontrastes Patienten > Probanden unter der Bedingung PEA ($p < 0,005$; min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert)

Bei Inhalation von PEA zeigte sich, den Erwartungen entsprechend, im Gruppenkontrast Patienten > Probanden eine signifikante Aktivierung in der linken anterioren Insula ($k = 45$). Bei genauer Analyse zeigte sich, dass die Patienten hier im Mittel Aktivierung zeigten ($M = 0,26$; $SD = 0,63$), die Probanden hingegen Deaktivierung ($M = -0,62$; $SD = 0,86$) (siehe Abbildung 5.20). Zur Übersicht über alle Aktivierungen siehe die Glashirndarstellung (Abbildung 5.19) sowie die Aktivierungstabelle (Tabelle 5.11).

Tabelle 5.11: Ergebnisse der Gesamthirn- Analyse des Kontrastes Patienten > Probanden unter der Bedingung PEA

Kontrast	Region	Hemisphäre	Koordinaten			k	t	p	P (FWE)
PEA			x	y	z				
Pa>Pr	Insula	L	-36	16	16	45	3,64	0,001	0,998
			-38	4	16		3,01	0,003	1,000

Pa = Patienten, Pr = Probanden

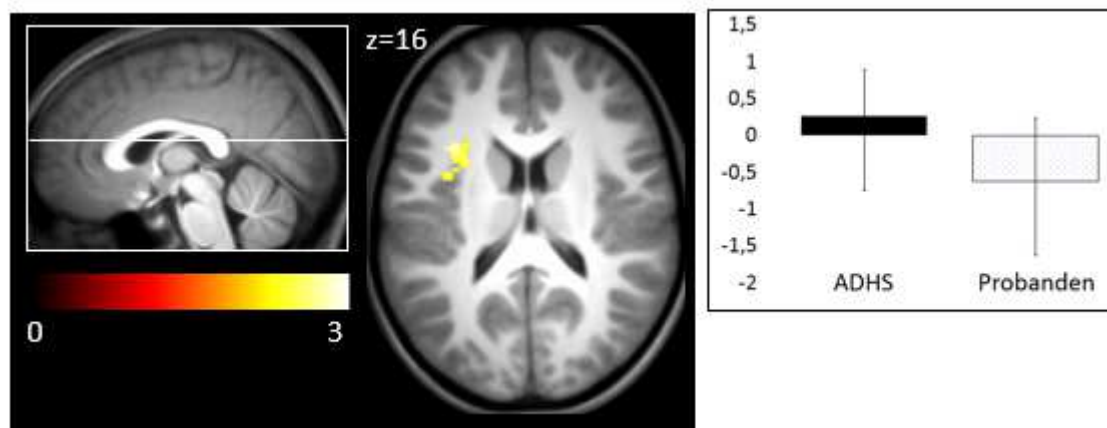


Abbildung 5.20: Aktivierung der linken anterioren Insula in der Gesamthirnanalyse des Kontrastes Patienten vs. Probanden unter der Bedingung PEA ($p < 0,005$; min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert). Projektion auf DARTEL-Gruppentemplate

Probanden > Patienten

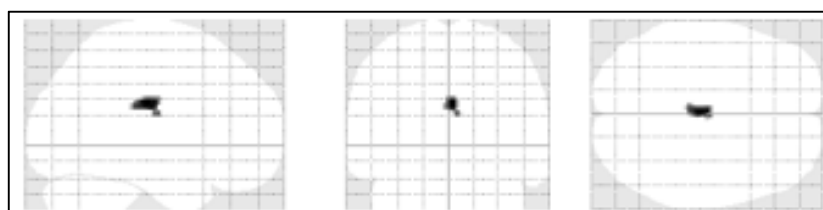


Abbildung 5.21: Glashirndarstellung des Kontrastes Probanden > Patienten unter der Bedingung PEA ($p < 0,005$; min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert)

Bei der Inhalation von PEA zeigten sich, wie erwartet, im Gruppenkontrast Probanden > Patienten keine plausiblen Aktivierungen (lediglich ein Cluster im Balken, d.h. der weißen Substanz). Zur Übersicht über alle Aktivierungen siehe die Glashirndarstellung (Abbildung 5.21) sowie die Aktivierungstabelle (Tabelle 5.12).

Tabelle 5.12: Ergebnisse der Gesamthirn- Analyse des Kontrastes Probanden > Patienten unter der Bedingung PEA

Kontrast	Region	Hemisphäre	Koordinaten			k	t	p	P (FWE)
PEA			x	y	z				
Pr>Pa	-		0	-22	26	99	3,44	0,001	1,000
			4	-14	8		3,12	0,002	1,000

Pa = Patienten, Pr = Probanden

5.3.2.2 Gruppenkontrast unter der Bedingung Menthol

Patienten > Probanden

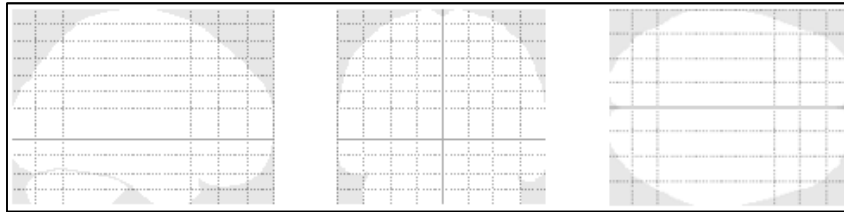


Abbildung 5.22: Glashirndarstellung des Kontrastes Patienten > Probanden unter der Bedingung Menthol ($p < 0,005$; min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert)

Bei der Inhalation von Menthol zeigten sich, entgegen den Erwartungen, im Gruppenkontrast Patienten > Probanden keine signifikanten Aktivierungen. Die Hypothese einer Hyperaktivierung des Salienz-Netzwerkes sowohl bei olfaktorischer als auch trigeminaler Stimulation konnte somit nicht bestätigt werden. Siehe hierzu Glashirndarstellung in Abbildung 5.22.

Probanden > Patienten

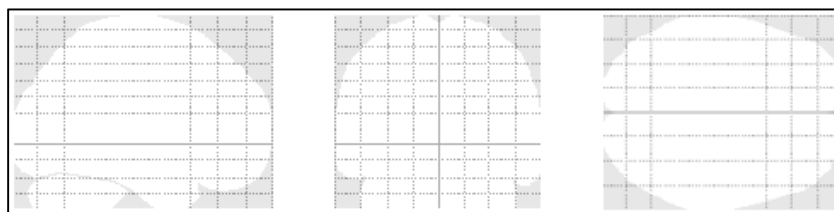


Abbildung 5.23: Glashirndarstellung des Kontrastes Probanden > Patienten unter der Bedingung Menthol ($p < 0,005$; min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert)

Bei der Inhalation von Menthol zeigten sich, den Erwartungen entsprechend, im Gruppenkontrast Probanden > Patienten keine signifikanten Aktivierungen (siehe Glashirndarstellung in Abbildung 5.23).

5.3.3 PPI im Gruppenkontrast

Es wurde vermutet, dass die ADHS-Patienten sowohl eine positivere als auch stärkere funktionelle Konnektivität des fPIR mit den Strukturen des Salienz-Netzwerkes und anderer Regionen der multimodalen Reizintegration aufweisen würden. Diese Vermutung inkludiert sowohl die Stimulation mit PEA als auch mit Menthol. Es wurde jedoch angenommen, dass der dieser Gruppeneffekt bei Menthol weniger ausgeprägt sein würde als bei olfaktorischer Stimulation. Im Kontrast Probanden > Patienten wurden keine signifikanten Cluster erwartet.

5.3.3.1 PPI-Gruppenkontrast unter der Bedingung PEA

Patienten > Probanden

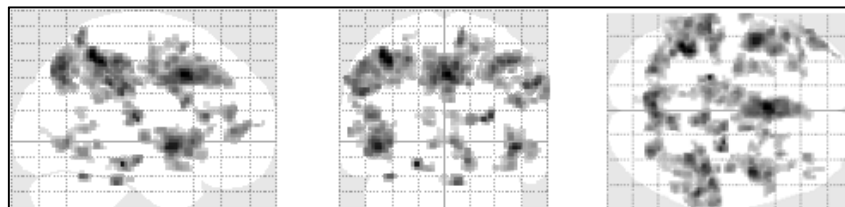


Abbildung 5.24: Glashirndarstellung der PPI-Analyse im Kontrast Patienten > Probanden unter der Bedingung PEA ($p < 0,005$; min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert)

Die PPI-Analyse unter der Bedingung PEA ergab im Gruppenkontrast Patienten > Probanden signifikante Cluster in zahlreichen kortikalen und subkortikalen Arealen. Zur Übersicht über alle Cluster siehe die Glashirndarstellung (Abbildung 5.24) sowie die Ergebnistabelle (Tabelle 5.13). Das statistische Maximum befand sich im linken SMG ($k = 2517$). Dieses Cluster beinhaltete außerdem den Precuneus. Weitere, ausgedehnte Cluster zeigten sich im ACC ($k = 1487$) und der linken ($k = 784$) sowie rechten anterioren Insula ($k = 456$). Die Cluster aller genannten Regionen überstanden eine Signifikanzschwelle von $p < 0,001$. Subkortikale Beteiligung fand sich in der rechten SN sowie bilateral im Thalamus (Pulvinar). Siehe hierzu Abbildung 5.25.

Mit den Clustern im ACC, der Insula sowie im SMG, dem Pulvinar, der SN und dem Precuneus wurden somit die Erwartungen bzgl. der Konnektivität des fPIR zu Regionen des Salienz-Netzwerkes sowie der multimodalen Reizintegration erfüllt.

Tabelle 5.13: Ergebnisse der PPI-Analyse im Kontrast Patienten > Probanden unter der Bedingung PEA

Kontrast	Region	Hemisphäre	Koordinaten			k	t	p	P (FWE)
PEA			x	y	z				
Pa>Pr	SMG	L	-38	-44	48	2517	5,00	<0,001	0,519*
			-42	-50	52		4,94	<0,001	0,567*
	Precuneus		-2	-70	44		4,49	<0,001	0,889*
	ACC	R	0	10	40	1487	4,98	<0,001	0,538*
			4	20	38		4,19	<0,001	0,982*
			4	4	36		4,18	<0,001	0,984*
	Insula	L	-46	2	-6	784	4,73	<0,001	0,733*
			-38	16	-2		4,15	<0,001	0,988*
	PHG	L	-20	-30	-16	64	4,71	<0,001	0,748
			-12	-26	-20		3,38	0,001	1,000
	Insula	R	44	0	-6	456	4,66	<0,001	0,783*
			42	-16	0		3,71	<0,001	1,000
	SMG	R	58	-38	34	427	4,49	<0,001	0,889*
			52	-28	32		4,22	<0,001	0,977*
	Thalamus (Pulvinar)	R	16	-24	12	90	4,43	<0,001	0,914
	Gyrus occipitalis	L	-16	36	50	21	3,46	0,001	1,000
	Cerebellum	L	-36	-56	-24	23	4,05	<0,001	0,995
	SN	R	14	-20	-14	83	4,03	<0,001	0,996
	Frontales	R	46	12	24	64	4,00	<0,001	0,997
	Operculum								
	Gyrus präzentralis	R	38	0	46	54	3,80	<0,001	1,000
			36	-8	50		3,06	0,002	1,000
	SFG	R	18	10	56	82	3,76	<0,001	1,000
	MFG	R	32	20	50	58	3,63	0,001	1,000
			20	14	40		3,35	0,001	1,000
	ITG	R	54	-54	-10	25	3,42	0,001	1,000
	Pulvinar	L	-12	-24	10	27	3,35	0,001	1,000
	ACC	R	4	38	14	33	3,28	0,001	1,000
	Gyrus occipitalis	L	-38	-66	34	21	3,12	0,002	1,000

*auch bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ und min. $k = 20$. ACC = anteriores Cingulum, ITG = inferiorer Gyrus temporalis, MFG = mittlerer Gyrus frontalis, PHG = Gyrus parahippokampalis, SFG = superiorer Gyrus frontalis, SMG = Gyrus supramarginalis, SN = Substantia nigra. Pa = Patienten, Pr = Probanden

Die Analyse der individuellen Beta-Schätzwerte aus den jeweiligen Peak-Voxel der Cluster ergab, dass die Konnektivität des linken fPIR zu folgenden, ausgewählten Hirnregionen im Falle der Patienten im Mittel einen positiven Wert aufwies: SN, bilaterale Insula, ACC, bilateraler SMG, Precuneus, bilateraler Pulvinar. Im Kontrast hierzu waren fast alle

Konnektivitätswerte zu den genannten Regionen bei den Probanden im Mittel negativ. Ausnahme waren hier der Precuneus sowie der rechte Pulvinar: hier war der Konnektivitätswert knapp über 0 (siehe Tabelle 5.14 mit den deskriptiven Beta-Schätzwerten).

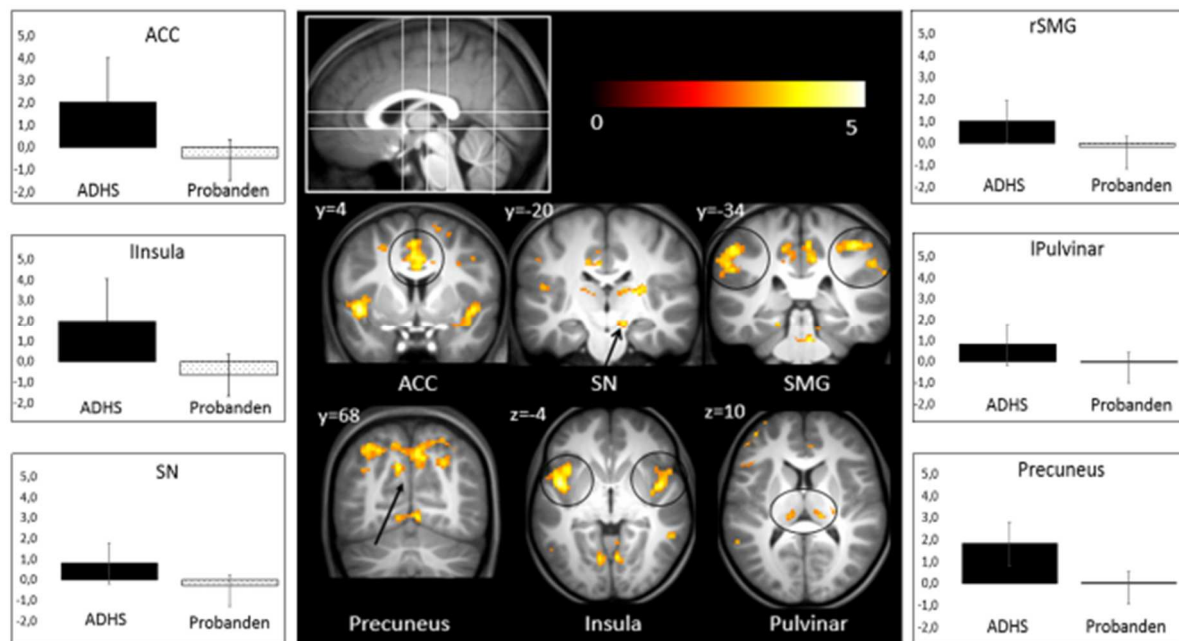


Abbildung 5.25: PPI-Analyse (Gesamthirn) im Kontrast Patienten > Probanden unter der Bedingung PEA ($p < 0,005$; min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert). Projektion auf DARTEL-Gruppentemplate. Außerdem links und rechts daneben repräsentative Ergebnisse der Beta-Schätzwert-Analyse aufgeteilt nach Gruppen. ACC = Anteriores Cingulum, SMG = Gyrus supramarginalis, SN = Substantia nigra. Kreis = unter der Abbildung genannte Region

Die ANOVA zur Stärke der Konnektivität zwischen fPIR und den Strukturen des Salienz-Netzwerkes ergab weder einen Haupteffekt der REGION [$F(1,29) = 1,37$; $p = 0,261$] noch wurde die Interaktion signifikant [$F(1,29) = 0,79$; $p = 0,433$]. Der Haupteffekt GRUPPE wurde jedoch signifikant [$F(1,29) = 10,51$; $p = 0,003$]. Die Post-Hoc T-Tests ergaben einen signifikanten Gruppenunterschied für die PPI des ACC ($p = 0,003$; Patienten: $M = 2,25$; $SD = 1,7$; Probanden: $M = 0,64$; $SD = 0,67$), der linken ($p = 0,042$; Patienten: $M = 2,12$; $SD = 1,92$; Probanden: $M = 0,96$; $SD = 0,75$) sowie der rechten Insula ($p = 0,020$; Patienten: $M = 1,77$; $SD = 1,66$; Probanden: $M = 0,63$; $SD = 0,49$). Dieses Ergebnis bedeutet, dass die Patienten nicht nur eine positivere, sondern, wie erwartet, auch stärkere Konnektivität zwischen fPIR und den Kernregionen des Salienz-Netzwerkes aufwiesen.

Tabelle 5.14: Die aus der PPI resultierenden Beta-Schätzwerte unter der Bedingung PEA zu entsprechenden Regionen im Vergleich Patienten und Probanden. Außerdem die post-hoc Ergebnisse zur Stärke der Konnektivität nur für die Regionen ACC und bilaterale Insula

Region	Seite	ADHS	Probanden	Gruppenunterschied Konnektivitätsstärke
ACC	L	2,06±1,95	-0,46±0,81	p=0,003**
Insula	L	2,00±2,06	-0,68±1,03	p=0,042*
	R	1,56±1,87	-0,53±0,60	p=0,020*
SMG	L	0,91±0,83	-0,25±0,42	-
	R	1,01±0,95	-0,15±0,45	-
Pulvinar	L	0,82±1,10	-0,03±0,34	-
	R	0,82±0,77	0,02±0,39	-
SN	R	0,82±0,98	-0,28±0,50	-
Precuneus	L	1,83±1,28	0,06±1,02	-

Probanden > Patienten

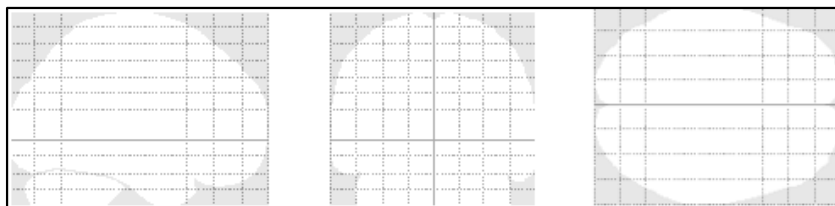


Abbildung 5.26: Glashirndarstellung der PPI-Analyse im Kontrast Probanden > Patienten unter der Bedingung PEA ($p < 0,005$; min. $k = 20$, Voxel, unkorrigiert)

Den Erwartungen entsprechend zeigten sich bei der Inhalation von PEA im Gruppenkontrast Probanden > Patienten keine signifikanten Korrelations-Cluster der PPI-Analyse. Siehe die Glashirndarstellung in Abbildung 5.26.

Patienten

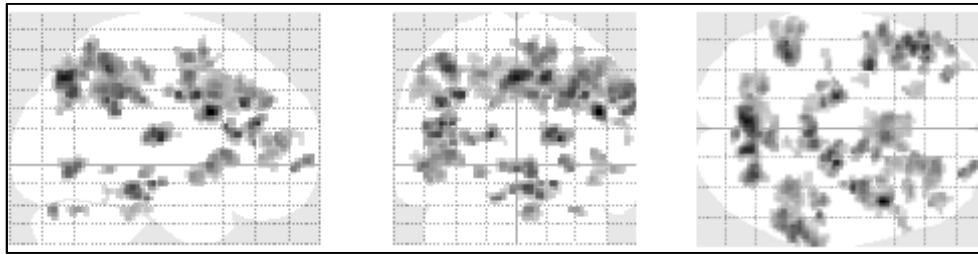


Abbildung 5.27: Glashirndarstellung der PPI-Analyse der Patienten unter der Bedingung PEA ($p < 0,005$; min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert)

Bei der separaten Betrachtung der Patienten zeigten sich positive Konnektivitäten zu zahlreichen kortikalen und subkortikalen Strukturen: zum ACC, der bilateralen Insula, dem bilateralen SMG, zum Pulvinar und SN. Siehe hierzu Abbildung 5.28. Der fPIR zeigte unter der angelegten Signifikanzschwelle von $p < 0,005$ zu keinen Hirnregionen negative Konnektivität. Zur Übersicht über alle Cluster siehe die Glashirndarstellung (Abbildung 5.27). Die Ergebnistabelle befindet sich im Anhang F.

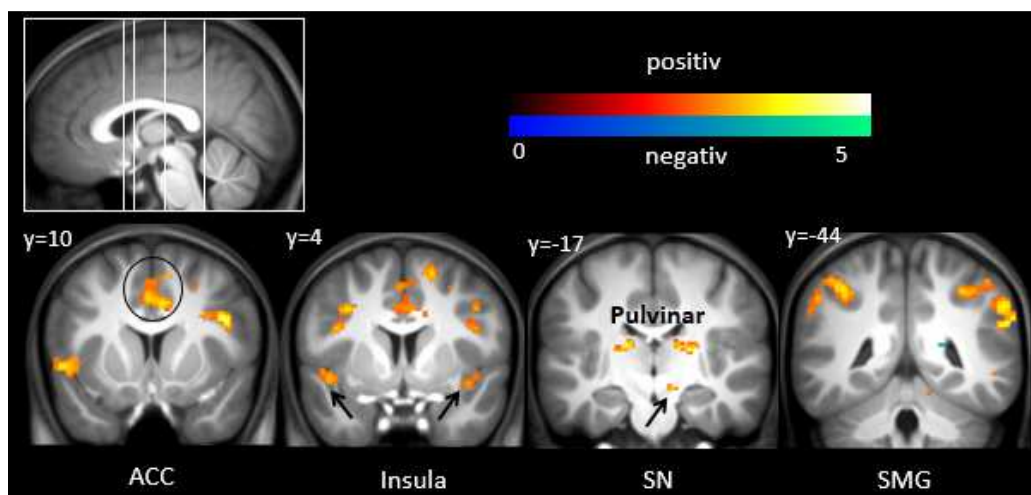


Abbildung 5.28: Gesamthirndarstellung der PPI-Analyse der Patienten unter der Bedingung PEA ($p < 0,005$; min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert). Projektion auf DARTEL-Gruppentemplate. ACC = Anteriore Cingulum, SMG = Gyrus supramarginalis, SN = Substantia nigra. Kreis = unter der Abbildung genannte Region. Kreis = unter der Abbildung genannte Region

Probanden

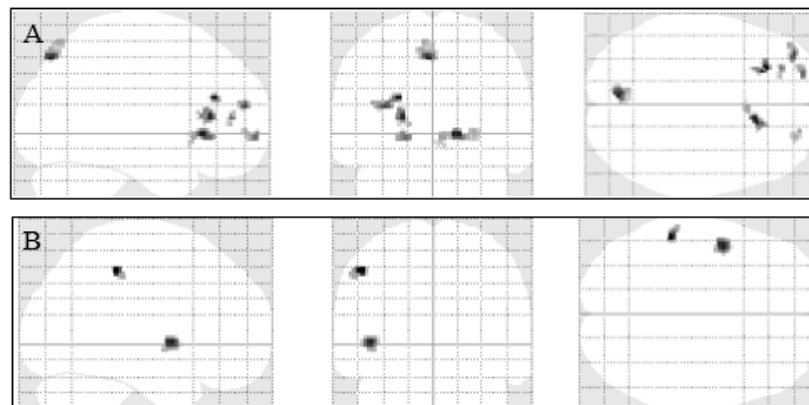


Abbildung 5.29: Glashirndarstellung der PPI-Analyse der Probanden unter der Bedingung PEA ($p > 0,005$; min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert). **A:** positive PPI sowie **B:** negative PPI

Bei der separaten Betrachtung der Probanden zeigten sich unter der Bedingung PEA insgesamt nur wenige Cluster. Siehe hierzu Abbildung 5.30. Positive Konnektivität zeigte der linke fPIR mit dem Precuneus, dem MFG sowie SFG. Negative Konnektivität mit dem linken SMG sowie der linken Insula. Zur Übersicht über alle Cluster siehe die Glashirndarstellung (Abbildung 5.29). Die Ergebnistabelle befindet sich im Anhang F.

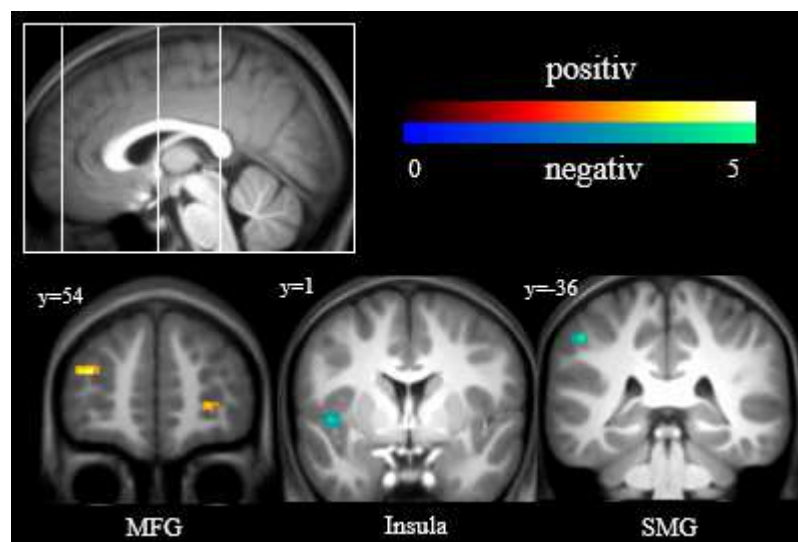


Abbildung 5.30: Gesamthirndarstellung der PPI-Analyse der Probanden unter der Bedingung PEA. Zu sehen sind sowohl die positiven (rote Skala) als auch die negativen Konnektivitäten (blaue Skala) ($p > 0,005$, min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert). Projektion auf DARTEL-Gruppentemplate. MFG = mittlerer Gyrus frontalis, SMG = Gyrus supramarginalis

5.3.3.2 PPI-Gruppenkontrast unter der Bedingung Menthol

Patienten > Probanden

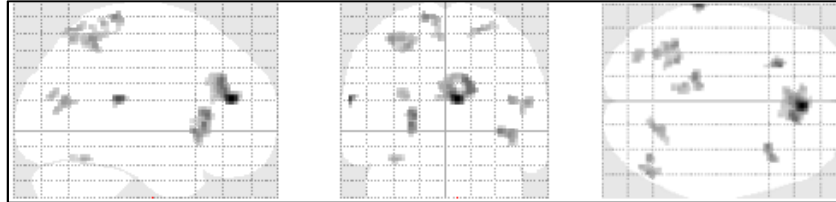


Abbildung 5.31: Glashirndarstellung der PPI-Analyse im Kontrast Patienten > Probanden unter der Bedingung Menthol ($p > 0,005$; Clustergröße min. 20 Voxel, unkorrigiert)

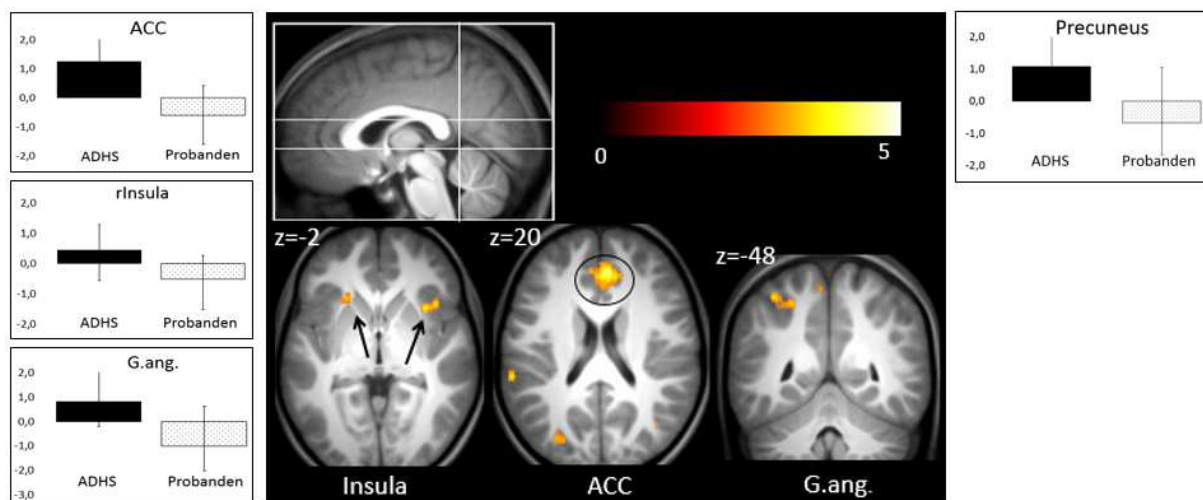
Die PPI-Gesamthirnanalyse unter der Bedingung Menthol ergab im Kontrast Patienten > Probanden signifikante Cluster bilateral in der Insula, im ACC (auch bei $p < 0,001$) sowie im linken Gyrus angularis und Precuneus. Siehe hierzu Abbildung 5.32. Zur Übersicht über alle Cluster siehe die Glashirndarstellung (Abbildung 5.31) sowie die Ergebnistabelle (5.15). Dieses Ergebnis bestätigt die Erwartung, dass Konnektivitäts-Unterschiede zum Salienz-Netzwerk zwischen ADHS-Patienten und Probanden auch bei Stimulation mit Menthol auftreten. Allerdings ist dieser Effekt, wie ebenfalls erwartet, hier weniger stark ausgeprägt als bei olfaktorischer Stimulation.

Tabelle 5.15: Ergebnisse der PPI-Analyse im Kontrast Patienten > Probanden unter der Bedingung Menthol

Kontrast	Region	Hemisphäre	Koordinaten			k	t	p	P (FWE)
Pa>Pr			x	y	z				
	ACC	R	6	40	18	369	4,98	<0,001	0,456*
			12	34	30		3,92	<0,001	0,996*
	STG	L	-64	-34	18	21	4,19	<0,001	0,960
	Insula	R	-22	24	8	91	3,83	<0,001	0,998
	Insula	L	34	16	-2	59	3,71	<0,001	1,000
	Precuneus	L	-14	-36	70	33	3,64	0,001	1,000
			-8	-34	62		2,87	0,004	1,000
	Gyrus angularis	L	-36	-52	56	123	3,52	<0,001	1,000
			-26	-50	52		3,43	0,001	1,000
	MTG	R	52	-70	16	49	3,44	0,001	1,000
			40	-68	18		3,40	0,001	1,000
	Cerebellum	R	-34	-56	-20	32	3,30	0,001	1,000
	Precuneus	R	-8	-44	66	36	3,26	0,001	1,000
	Gyrus occipitalis	R	-28	-78	20	32	3,22	<0,001	1,000

*auch bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ und min. $k = 20$. ACC = anteriores Cingulum, MFG = mittlerer Gyrus frontalis, STG = superiorer Gyrus temporalis. Pa = Patienten, Pr = Probanden

Die Analyse der individuellen Beta-Schätzwerte aus den jeweiligen Peak-Voxel der Cluster ergab, dass die Konnektivität des linken fPIR zu den genannten Hirnregionen bei den Patienten im Mittel einen positiven Wert aufwies. Im Kontrast hierzu waren alle Konnektivitätswerte zu den genannten Regionen bei den Probanden im Mittel negativ.

**Abbildung 5.32:** Gesamthirndarstellung der PPI-Analyse unter der Bedingung Menthol im Kontrast Patienten > Probanden ($p > 0,005$, Clustergröße min. 20 Voxel, unkorrigiert). Projektion auf

DARTEL-Gruppentemplate. ACC = anteriores Cingulum, G.ang. = Gyrus angularis. Kreis = unter der Abbildung genannte Region

Die ANOVA zur Stärke der Konnektivitäten zwischen fPIR und den Kernstrukturen des Salienz-Netzwerkes bei Inhalation von Menthol ergab einen signifikanten Haupteffekt der REGION [$F(1,29) = 7,65$; $p = 0,010$]. Bei Betrachtung der deskriptiven Statistik zeigte sich, dass die PPI des ACC insgesamt eine stärkere Konnektivität aufwies als die der rechten Insula. Weder der Haupteffekt GRUPPE [$F(1,29) = 0,47$; $p = 0,50$] noch die Interaktion [$F(1,29) = 2,98$; $p = 0,095$] wurden signifikant. Siehe Tabelle 5.16 mit den deskriptiven Beta-Schätzwerten.

Tabelle 5.16: Die aus der PPI resultierenden Beta-Schätzwerte unter der Bedingung Menthol zu entsprechenden Regionen im Vergleich Patienten und Probanden. Außerdem die post-hoc Ergebnisse zur Stärke der Konnektivität nur für die Regionen ACC und bilaterale Insula

Region	Hemisphere	ADHS	Probanden	Gruppenunterschied Konnektivitätsstärke
ACC	L	1,25±1,14	-0,61±1,04	n.s.
Insula	R	0,43±0,86	-0,52±0,77	n.s.
Gyrus angularis	L	0,82±1,22	-1,01±1,64	-
Precuneus	L	1,08±1,53	-0,67±1,71	-

ACC= anteriores Cingulum

Probanden > Patienten

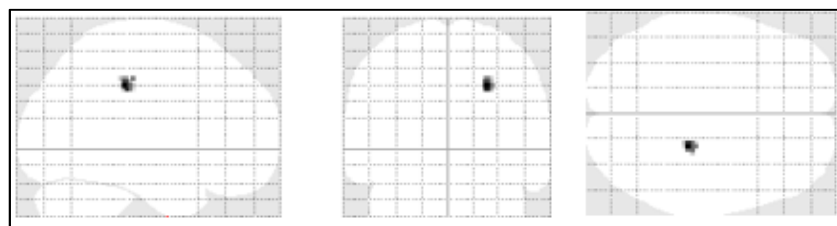


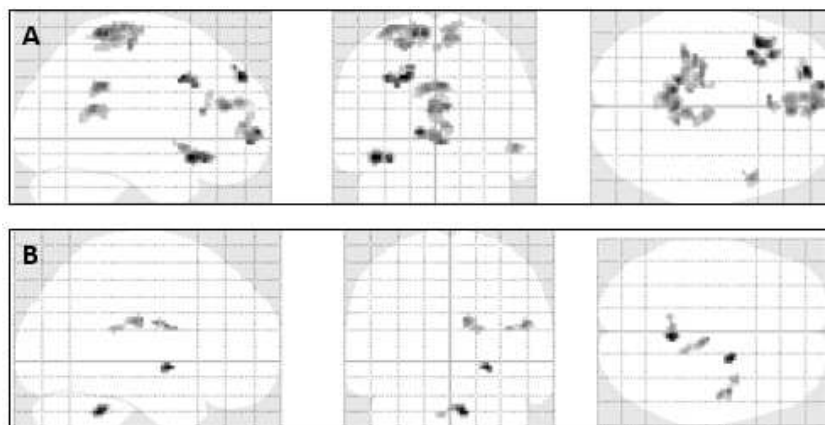
Abbildung 5.33: Glashirndarstellung der PPI-Analyse im Kontrast Probanden > Patienten unter der Bedingung Menthol ($p > 0,005$; Clustergröße min. 20 Voxel, unkorrigiert)

Den Erwartungen entsprechend, zeigten sich unter der Bedingung Menthol im Kontrast Probanden > Patienten keine plausiblen Cluster (weiße Substanz). Zur Übersicht über alle Cluster siehe Glashirndarstellung (Abbildung 5.33) sowie die Ergebnistabelle (5.17).

Tabelle 5.17: Ergebnisse der PPI-Analyse im Kontrast Probanden > Patienten unter der Bedingung Menthol

Kontrast	Region	Hemisphäre	Koordinaten			k	t	p	P (FWE)
		e	x	y	z				
Pr>Pa	-		24	-32	38	35	3.89	<0,001	0.997

Pa= Patienten, Pr= Probanden

Patienten**Abbildung 5.34:** Glashirndarstellung A: positiven, B: als auch negativen PPI-Analyse unter der Bedingung Menthol bei den Patienten ($p > 0,005$; Clustergröße min. 20 Voxel unkorrigiert)

Bei der separaten Betrachtung der Patienten zeigte sich positive Konnektivität zum ACC, dem lateralen OFC sowie dem Precuneus. Negative Konnektivität bestand zum Pallidum. Zur Übersicht über alle Aktivierungen siehe die Glashirndarstellung (Abbildung 5.34). Die Ergebnistabelle befindet sich im Anhang F.

Probanden

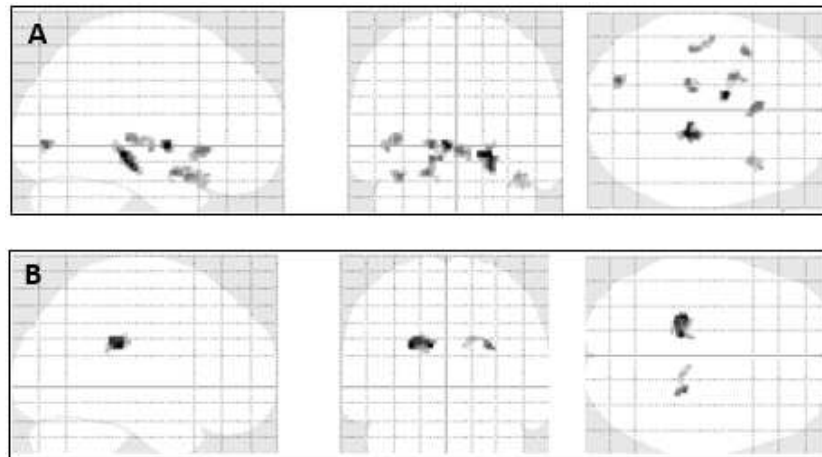


Abbildung 5.35: Glashirndarstellung der A: positiven, B: als auch negativen PPI unter der Bedingung Menthol bei den Probanden ($p > 0,005$; min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert)

Bei der separaten Betrachtung der Probanden zeigten sich unter der Bedingung PEA insgesamt nur wenige, diffuse Cluster. Positive Konnektivität zeigte der linke fPIR zum Beispiel mit den Gyrus Rectus ($k = 45$) oder Temporalen Pol ($k = 26$). Bei negativer Konnektivität zeigten sich lediglich zwei Cluster in der weißen Substanz. Zur Übersicht über alle Aktivierungen siehe die Glashirndarstellung (5.35). Die Ergebnistabelle befindet sich im Anhang F.

5.3.3.3 PPI-Gruppenkontrast unter der Bedingung PEA > Menthol

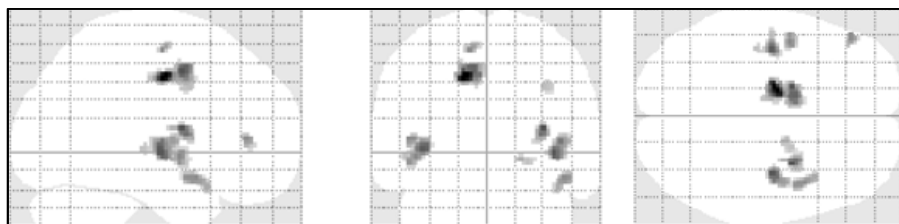


Abbildung 5.36: Glashirndarstellung der PPI-Analyse im Kontrast Patienten > Probanden unter der Bedingung PEA > Menthol ($p < 0,005$; min. $k = 20$, Voxel, unkorrigiert)

Um die Hypothese zu überprüfen, dass der Gruppeneffekt bei Inhalation eines olfaktorischen Stimulus stärker ausgeprägt sein würde als bei Inhalation eines trigeminalen, wurde der Gruppenkontrast in direktem Vergleich von PEA und Menthol betrachtet. Die PPI-Analyse zeigte im Interaktionskontrast Patienten_{PEA vs. Menthol} > Probanden_{PEA vs. Menthol} wie vermutet Cluster im Salienz-Netzwerk: dem ACC (k = 241) sowie der anterioren Insula (k = 52). Außerdem in der posterioren Insula sowie im Putamen (siehe Abbildung 5.37). Dies entspricht den Erwartungen, dass bei ADHS im Vergleich zu den gesunden Probanden Veränderungen in der Konnektivität zum Salienz-Netzwerk besonders bei olfaktorischer Stimulation auftreten würden. Für eine Übersicht über alle Cluster siehe Abbildung 5.36 sowie Tabelle 5.18.

Tabelle 5.18: Ergebnisse der PPI-Analyse im Kontrast Probanden > Patienten unter der Bedingung PEA > Menthol

Kontrast	Region	Hemisphäre	Koordinaten			k	t	p	p (FWE)
Pa>Pr			x	y	z				
	ACC	L	-16	-12	40	241	5.39	0.000	0.211*
			-16	0	44		4.33	0.000	0.910*
	Putamen	R	32	0	12	56	4.35	0.000	0.901
	Posteriore Insula	R	38	-12	-2	122	4.32	0.000	0.915*
			44	-6	4		3.50	0.000	0.941*
	Posteriore Insula	L	-40	-14	0	98	4.25	0.000	1.000*
			-40	-24	0		3.11	0.002	1.000
	Anteriore Insula	L	-44	-2	-4	52	3.75	0.000	1.000
		L	-48	38	6	20	3.69	0.000	1.000
		L	-12	-12	56	23	3.69	0.000	1.000
	Temporal Pol	R	44	8	-16	67	3.69	0.000	1.000
	Pallidum	R	18	-6	-6	26	3.34	0.001	1.000
		R	32	4	36	20	3.34	0.001	1.000

ACC = anteriores Cingulum, Pa = Patienten, Pr = Probanden

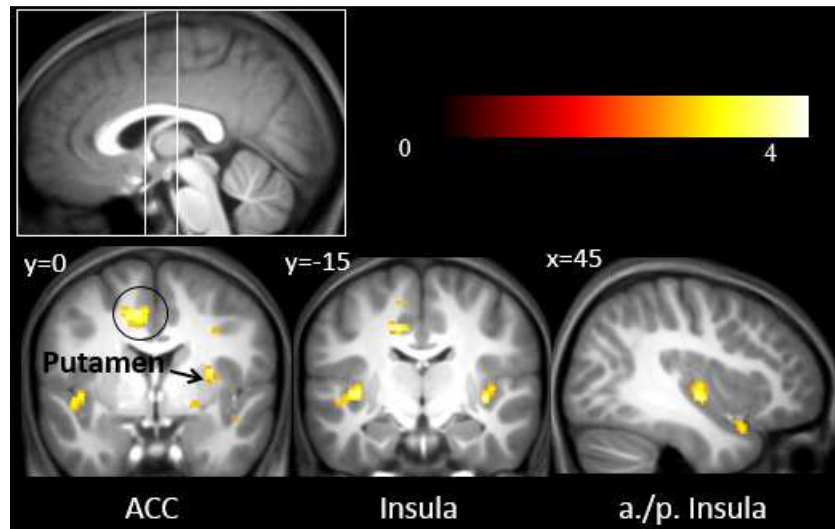


Abbildung 5.37: Gesamthirndarstellung der PPI-Analyse unter der Bedingung **PEA > Menthol** im Kontrast **Patienten > Probanden** ($p > 0,005$, Clustergröße min. 20 Voxel, unkorrigiert). Projektion auf DARTEL-Gruppentemplate. ACC = anteriores Cingulum, a./p. Insula = anteriore/posteriore Insula. Kreis = unter der Abbildung genannte Region

Separate Analyse der Patienten und Probanden

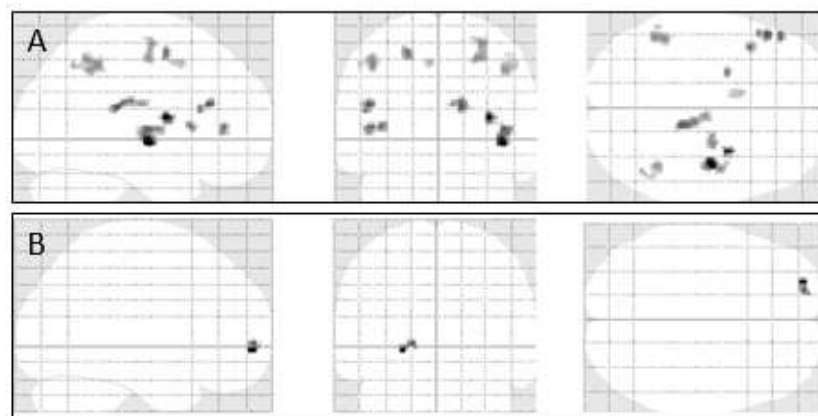


Abbildung 5.38: Glashirndarstellung der PPI der A: Patienten, B: als auch Probanden unter der Bedingung **PEA > Menthol** ($p > 0,005$; min. $k = 20$ Voxel, unkorrigiert)

In der separaten Betrachtung von Patienten und Probanden zeigte sich, dass bei den Probanden kein Unterschied in der Konnektivität des fPIR zwischen olfaktorischer und trigeminaler Stimulation bestand, wohingegen die Patienten unter der Bedingung PEA im Vergleich zu Menthol positivere Konnektivität u.a. zur Insula zeigen (siehe Abbildung 5.39). Siehe außerdem die Glashirndarstellung (Abbildung 5.38).

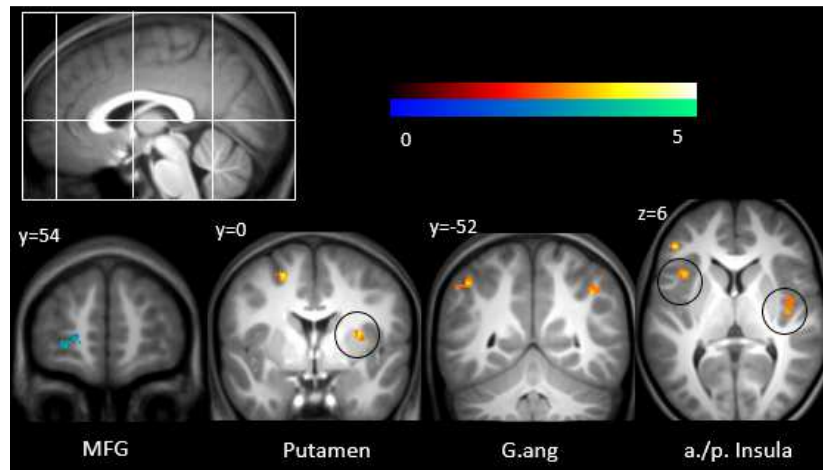


Abbildung 5.39: Gesamthirndarstellung der PPI-Analyse unter der Bedingung PEA > Menthol bei den Patienten (rote Skala) als auch den Probanden (blaue Skala) ($p > 0,005$, Clustergröße min. 20 Voxel, unkorrigiert). Projektion auf DARTEL-Gruppentemplate. a./p. Insula = anteriore/posteriore Insula, G.ang. = Gyrus angularis, MFG = mittlerer Gyrus frontalis. Kreis = unter der Abbildung genannte Region

5.3.4 Zusatzanalyse: PPI mit dem rechten Thalamus als Seed-Region unter der Bedingung Menthol

Es wurde eine explorative Zusatzanalyse in Form einer PPI mit dem rechten Thalamus als Seed-Region durchgeführt. Hierbei wurde erwartet, dass sich im Kontrast Patienten > Probanden unter der Bedingung Menthol Cluster in den Strukturen der multimodalen Reizintegration und besonders im Salienz-Netzwerk zeigen würden.

Patienten > Probanden

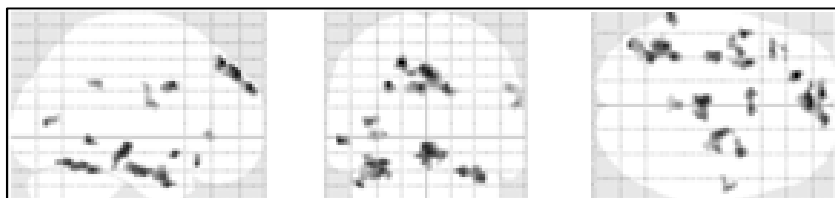


Abbildung 5.40: Glashirndarstellung der PPI-Analyse mit dem rechten Thalamus als Seed-Region. Kontrast Patienten vs. Probanden unter der Bedingung Menthol ($p > 0,005$; Clustergröße min. 20 Voxel, unkorrigiert)

Die PPI-Analyse im Kontrast Patienten vs. Probanden unter der Bedingung Menthol zeigte signifikante Cluster u.a. im linken OFC, der bilateralen Amygdala und Hippokampus sowie

im AON ($k = 30$) und dem Hirnstamm (nahe der SN) ($k = 113$ auch bei $p < 0,001$). Siehe hierzu Abbildung 5.41. Zur Übersicht über alle Cluster siehe die Glashirndarstellung (Abbildung 5.40). Dieses Ergebnis entspricht somit nicht den Erwartungen.

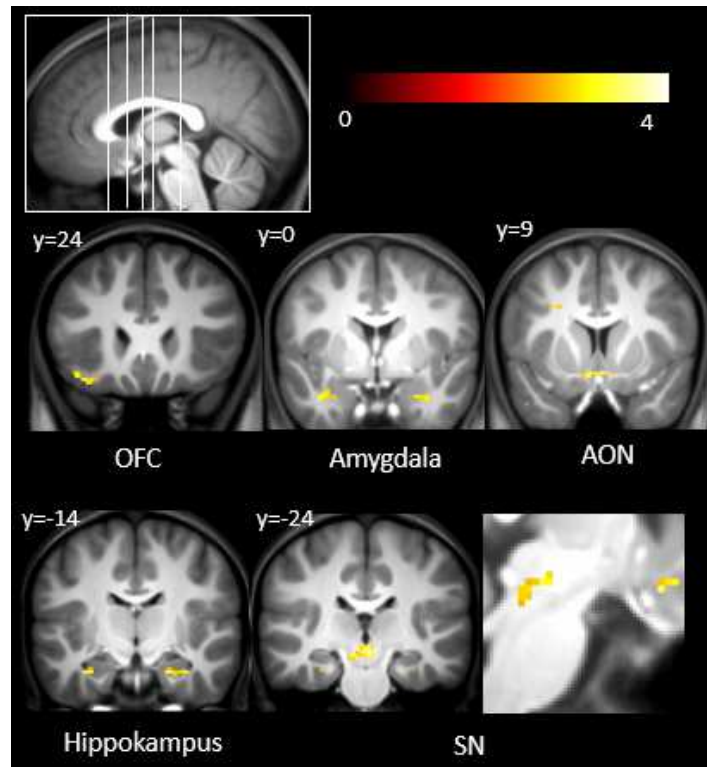


Abbildung 5.41: Gesamthirndarstellung der PPI-Analyse (rechter Thalamus als Seed-Region) im Kontrast Patienten > Probanden unter der Bedingung Menthol ($p > 0,005$, Clustergröße min. 20 Voxel, unkorrigiert). Projektion auf DARTEL-Gruppentemplate. AON = Anteriorer olfaktorischer Nukleus; OFC= Orbitofrontalkortex; SN = Substantia Nigra

Probanden vs. Patienten

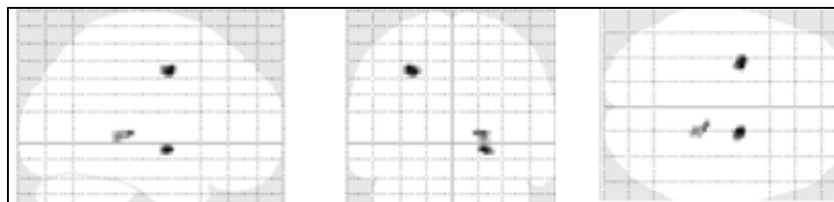


Abbildung 5.42: Glashirndarstellung der PPI-Analyse mit dem rechten Thalamus als Seed-Region. Kontrast Probanden > Patienten unter der Bedingung Menthol ($p > 0,005$; Clustergröße min. 20 Voxel, unkorrigiert)

Im Kontrast Probanden > Patienten zeigte sich entgegen den Erwartungen u.a. ein signifikantes Cluster im rechten Pallidum ($k = 34$; $t = 4,38$). Siehe hierzu Abbildung 5.43. Zur Übersicht über alle Aktivierungen siehe die Glashirndarstellung (Abbildung 5.42).

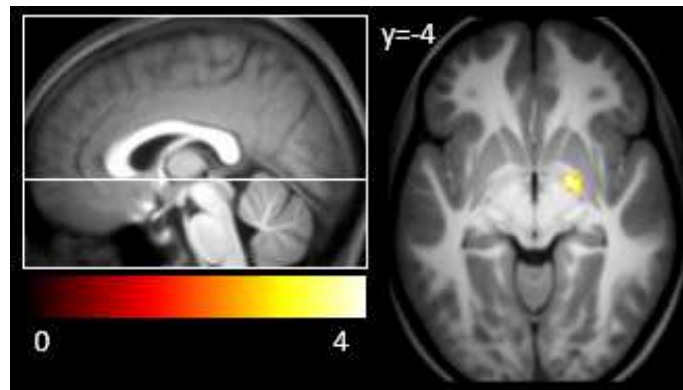


Abbildung 5.43: Gesamthirndarstellung der PPI-Analyse (rechter Thalamus als Seed-Region) im Kontrast Probanden > Patienten unter der Bedingung Menthol ($p > 0,005$, Clustergröße min. 20 Voxel, unkorrigiert). Zu sehen ist das rechte Pallidum. Projektion auf DARTEL-Gruppentemplate

5.4 Zusammenhänge: Psychopathologie, Verhaltensdaten und neuronale Korrelate

5.4.1 Korrelationen zwischen den fMRT-Daten und der Psychopathologie

Es wurde auf einen statistischen Zusammenhang zwischen Psychopathologie und der neuronalen Verarbeitung olfaktorischer Stimuli im Saliens-Netzwerk getestet. Die PPI-Werte des ACC korrelierten über beide Gruppen hinweg signifikant mit den CBCL-Skalenwerten Aufmerksamkeitsprobleme ($r = 0,61$; $p < 0,001$) sowie Angst/Depressivität ($r = 0,48$; $p = 0,006$). Die PPI der linken Insula korrelierte ebenfalls über beide Gruppen hinweg signifikant mit den CBCL-Skalenwerten Aufmerksamkeitsprobleme ($r = 0,72$; $p < 0,001$) sowie Angst/Depressivität ($r = 0,43$; $p = 0,017$). Die PPI-Werte der rechten Insula korrelierten signifikant nur mit Aufmerksamkeitsproblemen ($r = 0,68$; $p < 0,001$). Die Stärke der Insula-Aktivierung korrelierte über beide Gruppen hinweg signifikant mit dem CBCL-Item Aufmerksamkeitsprobleme ($r = 0,48$; $p = 0,006$). Für die Inferenzstatistik siehe Tabelle 5.19 sowie für die Korrelations-Grafiken Abbildungen 5.44 bis 5.47.

Um einen Hinweis darauf zu finden, ob es sich bei den signifikanten Korrelationen um „echte“ oder „Scheinkorrelationen“ handelt, wurden die Korrelationen jeweils separat für beide Gruppen betrachtet sowie im Falle von signifikanten Korrelationen über beide Gruppen die Fischer-Z-Transformation berechnet. Nur bei Korrelation zwischen Aufmerksamkeit und den PPI-Werten der linken Insula unterschieden sich beide Gruppen im Korrelationskoeffizienten signifikant voneinander ($p = 0,045$), was das Vorliegen einer „Scheinkorrelation“ andeutet. Es bestand ein statistischer Trend zum Gruppenunterschied im Falle der Korrelation zwischen den PPI-Werten der linken Insula mit der Skala Angst/Depressivität ($p = 0,09$) sowie zwischen der PPI der rechten Insula und der Skala Aufmerksamkeit ($p = 0,059$). Die Interpretation beschränkt sich im Folgenden daher nur auf die signifikanten Korrelationen, bei denen das Ergebnis der Fisher-Z-Transformation nicht signifikant wurde bzw. auch kein statistischer Trend vorlag (Korrelation zwischen den PPI-Werten des ACC mit Aufmerksamkeit und Angst/Depressivität sowie die Aktivierungsstärke der Insula mit der Skala Aufmerksamkeit).

Tabelle 5.19: Korrelationen zwischen den CBCL-Skalenitems und den PPI-Werten des ACC sowie der bilateralen Insula. Außerdem die Ergebnisse der Fisher-Z-Transformation (wurde nur bei signifikanter Korrelation berechnet).

CBCL-Item		Aktivierungen Insula			ACC			PPI linsula			rinsula		
		r	p	F-Z	r	p	F-Z	r	p	F-Z	r	p	F-Z
Angst/ Depressivität	Patienten	-0,09	0,755		0,14	0,618		0,10	0,729		-0,13	0,640	
	Probanden	0,14	0,606		-0,03	0,913		-0,53	0,033		-0,33	0,207	
	Gesamt	0,30	0,101	-	0,48	0,006**	n.s.	0,43	0,017*	0,09	0,29	0,110	-
Aufmerksam- keitsproblem	Patienten	0,003	0,991		0,08	0,773		0,49	0,064		0,41	0,125	
	Probanden	0,20	0,456		0,04	0,874		-0,26	0,340		-0,31	0,236	
	Gesamt	0,48	0,006**	n.s.	0,61	<0,001***	n.s.	0,72	<0,001***	0,045	0,68	<0,001***	0,059

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. F-Z=Fisher-Z-Transformation

Es wurde eingangs vermutet, dass die Aufmerksamkeitsproblematik mit den Korrelationswerten zu Strukturen des Salienz-Netzwerkes (ACC), außerdem mit der Aktivierungsstärke der Insula korrelieren würde. Die Hypothese konnte somit bestätigt werden. Auch die Skala Angst/Depressivität korrelierte signifikant mit den PPI-Werten des ACC (einer Struktur des Salienz-Netzwerkes), jedoch nicht mit der Stärke der Insula-Aktivierung.

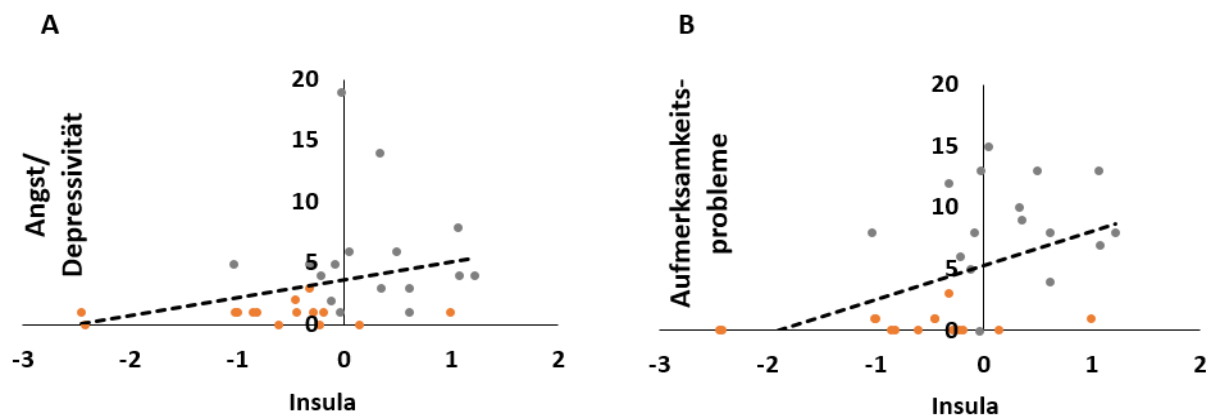


Abbildung 5.44: Korrelationen der CBCL-Rohwertskalen mit der Stärke der Aktivierung in der Insula (Extrahierung der Beta-Schätzwerte aus dem Peak-Voxel des Kontrastes Patienten vs. Probanden unter der Bedingung PEA). Dargestellt ist die Regressionslinie über beide Gruppen hinweg. Orange = Probanden, Grau = Patienten

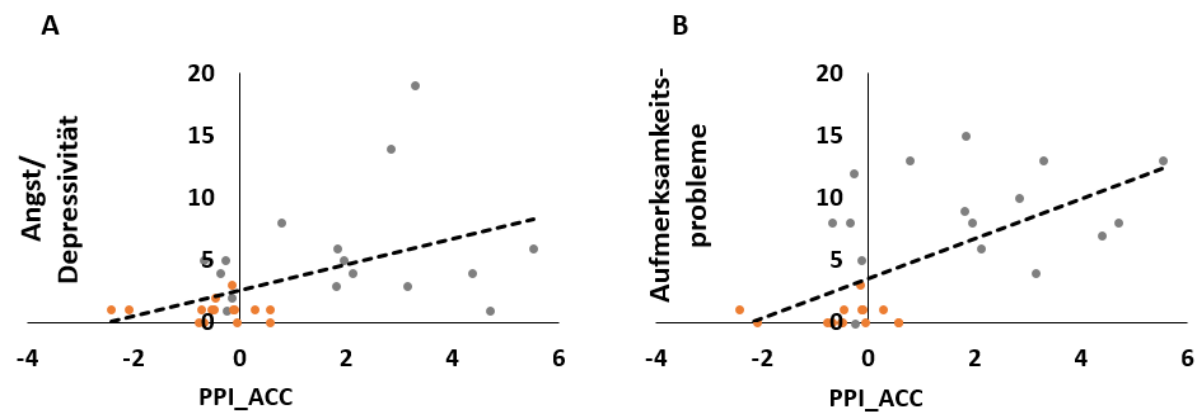


Abbildung 5.45: Korrelationen der CBCL-Rohwertskalen mit den PPI-Werten zwischen fPIR zum ACC (Extrahierung aus dem Peak-Voxel des PPI-Kontrastes Patienten vs. Probanden unter der Bedingung PEA). Dargestellt ist die Regressionslinie über beide Gruppen hinweg. Orange = Probanden, Grau = Patienten

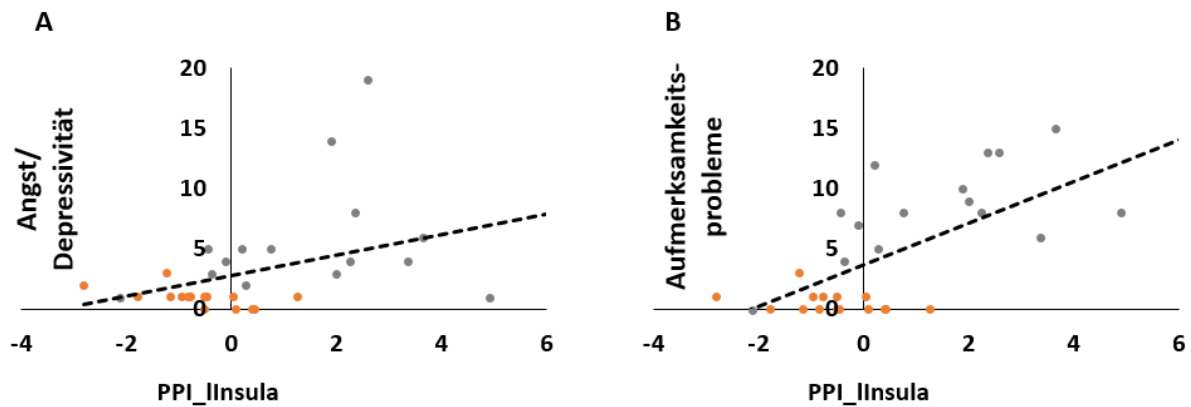


Abbildung 5.46: Korrelationen der CBCL-Rohwertskalen mit den PPI-Werten zwischen fPIR zur linken Insula (Extrahierung aus dem Peak-Voxel des PPI-Kontrastes Patienten vs. Probanden unter der Bedingung PEA). Dargestellt ist die Regressionslinie über beide Gruppen hinweg. Orange = Probanden, Grau = Patienten

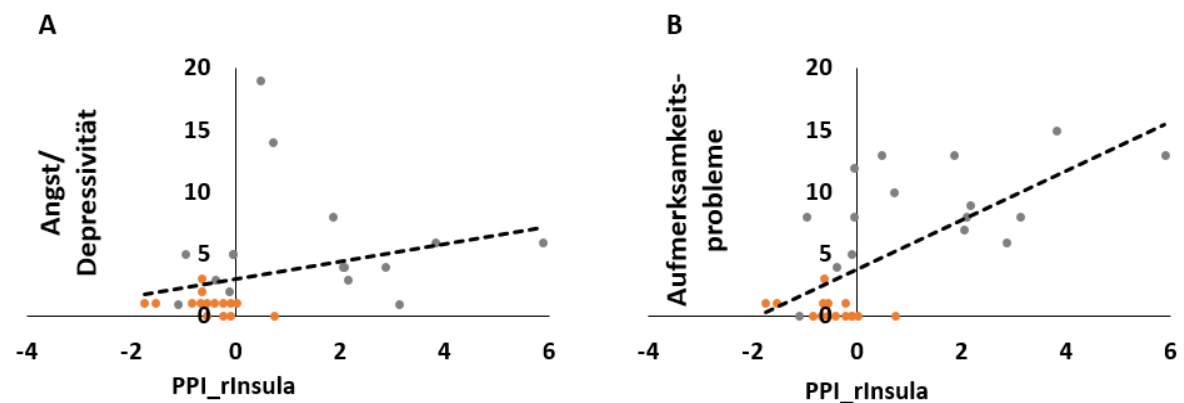


Abbildung 5.47: Korrelationen der CBCL-Rohwertskalen mit den PPI-Werten zwischen fPIR zur rechten Insula (Extrahierung aus dem Peak-Voxel des PPI-Kontrastes Patienten vs. Probanden unter der Bedingung PEA). Dargestellt ist die Regressionslinie über beide Gruppen hinweg. Orange = Probanden, Grau = Patienten

5.4.2 Korrelationen zwischen den fMRT-Daten, der Riechleistung und dem BO

Es wurde analysiert, ob über beide Gruppen Zusammenhänge zwischen BO-Volumen, PEA-Detektionsschwelle sowie der neuronalen Verarbeitung olfaktorischer Stimuli im Salienz-Netzwerk bestehen. Das BO-Gesamtvolumen korrelierte über die Gruppen hinweg signifikant mit der PPI des ACC ($r = 0,51$; $p = 0,004$) der linken ($r = 0,60$; $p < 0,001$) sowie rechten Insula ($r = 0,55$; $p = 0,002$). Die Korrelation mit der Insula-Aktivierung wurde nicht signifikant. Die PEA-Detektionsschwelle korrelierte signifikant mit der Aktivierung der Insula ($r = 0,38$; $p = 0,037$) sowie den PPI-Werten des ACC ($r = 0,50$; $p = 0,005$). Es bestanden

bei den keine Gruppenunterschiede in den Korrelationskoeffizienten (errechnet mittels Fisher-Z-Transformation) (siehe Tabelle 5.20). Zur visuellen Prüfung der Korrelationsgrafiken siehe Abbildungen 5.47 bis 5.50.

Tabelle 5.20: Korrelationen zwischen der PEA-Schwelle, den BO-Volumina und den PPI-Werten des ACC sowie der bilateralen Insula. Außerdem die Ergebnisse der Fisher-Z-Transformation (wurde nur bei signifikanter Korrelation berechnet)

CBCL-Item		Aktivierung			PPI PEA								
		Insula			ACC			lInsula			rInsula		
		r	p	F-Z	r	p	F-Z	p	r	F-Z	p	r	F-Z
PEA-Schwelle	Patienten	0,27	0,343		0,25	0,383		-0,22	0,449		-0,21	0,473	
	Probanden	0,13	0,632		0,41	0,112		0,50	0,853		0,55	0,026	
	Gesamt	0,38	0,037*	n.s.	0,50	0,005**	n.s	0,26	0,159	-	0,33	0,073	-
BO-Volumen	Patienten	0,12	0,672		0,32	0,244		0,45	0,091		0,40	0,148	
	Probanden	-0,21	0,461		0,20	0,487		0,44	0,105		0,32	0,243	
	Gesamt	0,23	0,216	-	0,51	0,004**	n.s	0,60	<0,001***	n.s	0,55	0,002**	n.s

* p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001. F-Z=Fisher-Z-Transformation

Die Ergebnisse bestätigen somit die Vermutung, dass die olfaktorische Detektionsschwelle mit dem Ausmaß der Aktivierung im Salienz-Netzwerk sowie der Konnektivität zu diesem (unter der Bedingung PEA) korreliert. Ebenfalls bestätigte sich die Erwartung einer positiven Korrelation des BO-Volumens mit den Werten der PPI zu Strukturen des Salienz-Netzwerkes.

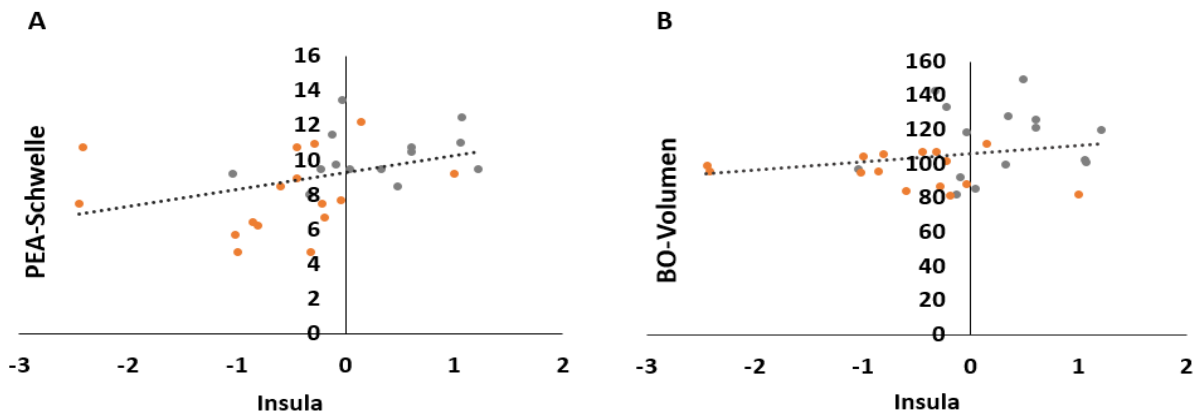


Abbildung 5.48: Korrelationen der PEA-Detektionsschwelle mit der Stärke der Insula-Aktivierung (Extrahierung aus dem Peak-Voxel des Kontrastes Patienten vs. Probanden unter der Bedingung PEA). Dargestellt ist die Regressionslinie über beide Gruppen hinweg. Orange = Probanden, Grau = Patienten

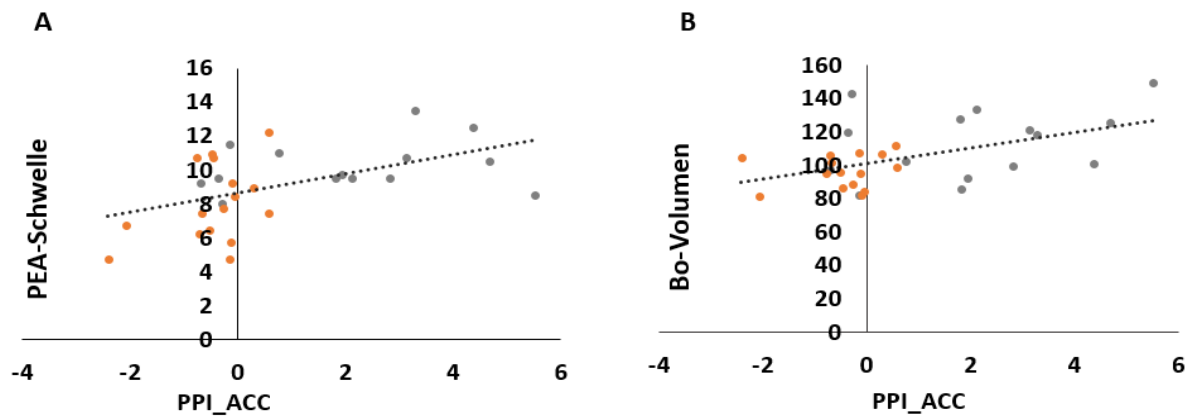


Abbildung 5.49: Korrelationen der PEA-Schwelle sowie des BO-Volumens mit den PPI-Werten zwischen fPIR und ACC (Extrahierung aus dem Peak-Voxel des PPI-Kontrastes Patienten vs. Probanden unter der Bedingung PEA). Dargestellt ist die Regressionslinie über beide Gruppen hinweg. Orange = Probanden, Grau = Patienten

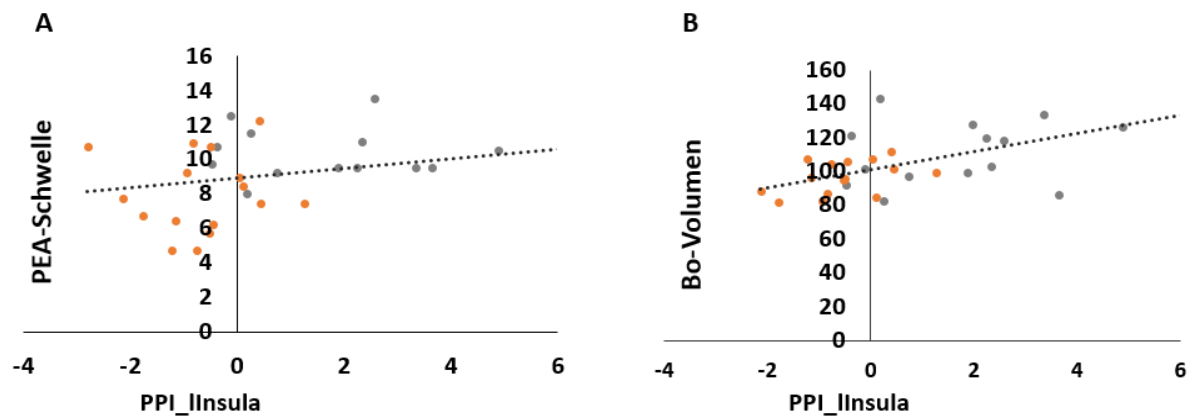


Abbildung 5.50: Korrelationen der PEA-Schwelle sowie des BO-Volumens mit den PPI-Werten zwischen fPIR und der linken Insula (Extrahierung aus dem Peak-Voxel des PPI-Kontrastes Patienten vs. Probanden unter der Bedingung PEA). Dargestellt ist die Regressionslinie über beide Gruppen hinweg. Orange = Probanden, Grau = Patienten

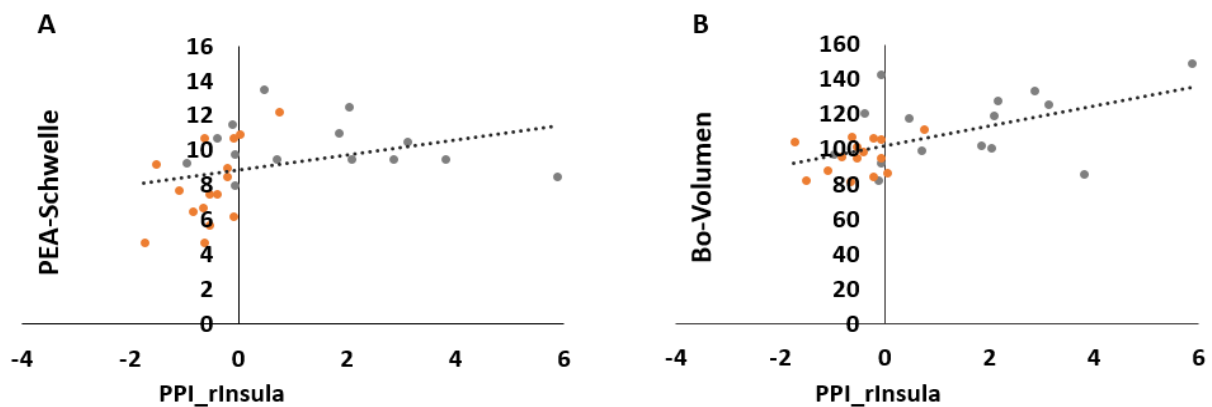


Abbildung 5.51: Korrelationen der PEA-Schwelle sowie des BO-Volumens mit den PPI-Werten zwischen fPIR und der rechten Insula (Extrahierung aus dem Peak-Voxel des PPI-Kontrastes Patienten vs. Probanden unter der Bedingung PEA). Dargestellt ist die Regressionslinie über beide Gruppen hinweg. Orange = Probanden, Grau = Patienten

6 Diskussion

6.1 Validität des chemosensorischen fMRT-Paradigmas

6.1.1 Chemosensorische Stimuli vs. Reinluft

Es musste sichergestellt werden, dass die ausgewählten Geruchsstimuli sowie das Timing des Paradigmas dazu geeignet waren, das olfaktorische sowie trigeminale System valide abzubilden. Es wurde erwartet, dass die Stimulation mit PEA im Vergleich zu Reinluft über beide Gruppen Mehraktivierungen in den Regionen olfaktorischer Reizverarbeitung evozieren würde. Hierzu wurden ROI-Analysen für Regionen durchgeführt, deren Aktivierung konstant in der Literatur zur olfaktorischen Bildgebung berichtet werden: für den PIR und die Amygdala (sekundärer olfaktorischer Kortex) sowie den OFC (tertiärer olfaktorischer Kortex) (Savic, 2002; Seubert et al., 2013). In allen drei ROIs fanden sich signifikante Aktivierungen im Kontrast PEA vs. Reinluft ($p < 0,005$, min. $k = 20$). Die Ergebnisse wurden durch die Small Volume Correction bestätigt. Seubert und Kollegen (2013) analysierten in einer Meta-Analyse die Aktivierung des olfaktorischen Kortex bei chemosensorischer Stimulation (olfaktorische sowie gemischt olfaktorisch/trigeminale Reize) > Reinluft. Das ALE-Wahrscheinlichkeitsmaximum lag im tPIR sowie im OFC, aber auch in der Amygdala. Wurden die Stimuli angekündigt dargeboten, so befand sich das Maximum im bilateralen fPIR. Der OFC wird vor allem mit der bewussten Interpretation von Hedonik (Unangenehmheit, Angenehmheit), Affekt sowie der Geruchsidentifikation in Verbindung gebracht (Rolls et al., 2003). Angenehme Geruchsstoffe rufen laut Zelano und Kollegen (2007) vor allem Aktivierung in medialen Teilen des OFC hervor. Beide Geruchsstoffe wurden in der vorliegenden Studie von den Studienteilnehmern eher angenehm als unangenehm empfunden. Laut Zald und Pardo (1997) ist es vor allem der linke OFC, welcher die bewusste Bewertung emotionaler Geruchsqualität kodiert. Die hier gezeigte links-hemisphärische, mediale OFC-Aktivierung bei Stimulation mit PEA kann somit gut in Einklang mit diesen vorherigen Ergebnissen gebracht werden. Im Gegensatz zum OFC kodiert die Amygdala eher den Aspekt der Geruchsintensität und zeigt Aktivierung sowohl bei angenehmen als auch unangenehmen Geruchsstimuli (Anderson et al., 2003). Die deutliche Aktivierung des PIR bei chemosensorischer Stimulation vs. Reinluft ist keine Selbstverständlichkeit, obwohl in den meisten Studien nachgewiesen. Eine Schwierigkeit bei der Abbildung besteht in der rapiden Habituation dieser Struktur. Um Habituation zu vermeiden, wurde in der vorliegenden Studie eine relativ kurze Reizapplikation von 1,5s mit einem ITI von durchschnittlich 20,5s angelegt. Poellinger und

Kollegen (2001) konnten nachweisen, dass bei kurzer Reizdauer von höchstens 9 s und einem ISI von 30 s eine stabile Aktivierung des PIR erreicht werden kann. Eine weitere Problemquelle liegt in der Wahl der Kontrollbedingung. Es wurde gezeigt, dass Aktivierung des PIR ebenfalls bei Stimulation mit Reinluft gemessen werden kann. Dies lässt zumindest auf eine teilweise Rolle des PIR beim motorischen Mechanismus des „Sniffing“ schließen (Sobel et al., 1998). Zelano und Kollegen (2005) konnten zeigen, dass die Aktivierung des PIR vor allem durch Aufmerksamkeit moduliert wird, unabhängig davon, ob ein chemosensorischer Reiz oder Reinluft appliziert wird. In dem von uns verwendeten Paradigma wurden die drei Stimuli durch visuelle Ateminstruktionen angekündigt. Somit wurde im entscheidenden Moment Aufmerksamkeit auf den applizierten Reiz gelegt - sowohl auf die Geruchsreize als auch auf die Reinluft. Es könnte also gemutmaßt werden, dass die in der vorliegenden Studie gezeigte Mehraktivierung des bilateralen PIR bei PEA vs. Reinluft für die These einer auf chemosensorischen Input spezialisierten Funktion dieser Struktur spricht. Alternativ könnte die Mehraktivierung auch mit einem stärkeren Einatmen bei deutlich überschwelliger Geruchsapplikation als bei Reinluftdarbietung erklärt werden. Dies wurde jedoch nicht mit zum Beispiel einem Atemgürtel kontrolliert.

Es wurden ebenfalls für den Kontrast Menthol > Reinluft a priori ROI-Analysen für die Amygdala, den PIR und den OFC durchgeführt. Diese Regionen sind ebenfalls in die Verarbeitung trigeminal/bimodaler Geruchsreize involviert. Dies konnte in Studien zur Bildgebung bei rein trigeminaler (CO₂) und bimodaler Chemostimulation gezeigt werden (Albrecht et al., 2010; Seubert et al., 2013). Darüber hinaus evoziert Menthol den Eindruck eines als pfefferminzig zu beschreibenden „Geruchskörpers“ und nicht nur somatosensorische Effekte. Daher ist es umso plausibler, dass Menthol auch in den Regionen des olfaktorischen Kortex verarbeitet wurde. Dies schließt jedoch nicht die Verarbeitung über den Trigeminus aus. Die ROI-Analyse zeigte auch nach der Small Volume Correction signifikante Aktivierungen bilateral im PIR und der Amygdala. Um zu überprüfen, ob Menthol dazu geeignet war, das trigeminale System zu aktivieren, wurde zusätzlich eine ROI-Analyse des somatosensorischen Kortex durchgeführt. Hier fand sich keinerlei Aktivierung im Kontrast zu Reinluft (auch nicht unkorrigiert). Der Trigeminusnerv leitet trigeminale Information via Thalamus an den Neokortex, vor allem an die primäre somatosensorische Rinde weiter (Brand, 2006; Hummel et al., 2009). Diese befindet sich im Gyrus postcentralis und vermittelt die bewusste Wahrnehmung trigeminaler Eindrücke wie kühlend, stechend oder brennend. Albrecht und Kollegen (2010) fanden in einer Meta-Analyse zur Verarbeitung des rein trigeminalen CO₂ konsistente Aktivierung des primären

sowie sekundären somatosensorischen Kortex. Das Ausbleiben dieser Aktivierung könnte zum einen mit der Stimulusintensität erklärt werden. Menthol sowie PEA wurden bei „mittlerer“ Intensität über die Atemmaske präsentiert. In schwellennahen Konzentrationen aktiviert Menthol nur das olfaktorische System, bei mittlerer Intensität kommt ein kühlender Effekt und bei sehr starker ein schmerzend-stechendes Attribut hinzu (Renner & Schreiber, 2012). In der vorliegenden Studie wurde aus ethischen Gründen vermieden, bei den Kindern einen Schmerzeindruck zu evozieren. Die Inhalation von Menthol hinterließ jedoch einen deutlich kühlenden Eindruck in der Nasenschleimhaut, was jedoch nicht systematisch erhoben, sondern nur subjektiv durch die Studienleiterinnen erfasst wurde. Auch in der Studie von Schecklmann, Schenk und Kollegen (2011) wurde somatosensorische Aktivierung erst bei der höchsten Konzentrationsstufe des bimodalen Geruchsstoffes Linalool erreicht (sowohl bei den gesunden Probanden als auch ADHS-Patienten). Eine weitere Erklärung könnte der Umstand sein, dass Reinluft im Kontrast zu beiden Chemostimuli Aktivierungen im Gyrus postzentralis hervorrief (siehe Abschnitt 5.3.1). Dadurch könnte trigeminal- somatosensorische Aktivierung „heraus subtrahiert“ worden sein. Es wurde daher zusätzlich geprüft, ob somatosensorische Aktivierung in der Einzelbetrachtung der Haupteffekte vorlag. Hierzu wurden separate ROI-Analysen des bilateralen Gyrus postzentralis bei Stimulation mit PEA, Menthol und Reinluft durchgeführt. Es ergab sich in der Small Volume Correction bei allen drei Konditionen signifikante Aktivierung in der linken ROI. Die T-Werte in den Peak-Voxel zeigten die stärkste somatosensorische Aktivierung bei Reinluft, gefolgt von Menthol. Dies könnte die „Eliminierung“ somatosensorischer Aktivität im Kontrast Menthol vs. Reinluft erklären. Denkbar wäre zum Beispiel, dass die Kinder bei Reinluft stärker inhaliert haben, als bei PEA und Menthol. Im Zuge einer anderen Doktorarbeit aus der ZIP-Arbeitsgruppe (Scholz-Hehn, 2016) wurde eine erhöhte Sensitivität bei ADHS nur bei PEA, nicht jedoch bei Menthol beobachtet. Da es sich um dieselben Stimuli wie in der vorliegenden Studie handelt, könnte vermutet werden, dass Menthol tatsächlich in einem anderen System verarbeitet wurde als PEA.

Im Kontrast PEA > Menthol über beide Gruppen zeigte sich ein Cluster im Cerebellum. Cerebelläre Aktivität wird eher olfaktorischer als trigeminaler Verarbeitung zugeschrieben (Albrecht et al., 2010) und bietet einen dezenten Hinweis auf eine differenzielle Verarbeitung beider Chemostimuli. Im Kontrast Menthol > PEA zeigten sich keinerlei Hinweise auf das Vorliegen einer differenziellen Beteiligung des trigeminalen Systems bei Inhalation von Menthol.

Die Gesamthirnanalyse ergab bei PEA > Reinluft als auch Menthol > Reinluft außerdem Aktivierungen in der bilateralen Insula sowie im linken Hippokampus. Die Insula als Bestandteil der „Pain-Matrix“ (Insula, Cingulum, Somatosensorischer Kortex) wird traditionell mit der Verarbeitung von irritablen, nozizeptiven Reizen assoziiert. Neueren Erkenntnissen zufolge handelt es sich aber eher um ein Assoziationsareal zur Detektion und Bewertung von salienten Umweltreizen - unabhängig von der Modalität (Lotsch et al., 2012; Uddin, 2015). Die Insula wurde außerdem mehrfach als Ort olfaktorischer und trigeminaler Interaktion beschrieben (Boyle et al., 2007; Brand, 2006). Small und Kollegen (1997) beobachteten ebenfalls linksseitige Hippokampus-Aktivierung bei olfaktorischer Stimulation > Reinluft. Andere Forscher bringen die Hippokampus-Beteiligung in Verbindung mit Gedächtnisprozessen wie die Geruchs-Wiedererkennungen (Levy, Hopkins & Squire, 2004). Nur im Kontrast Menthol vs. Reinluft zeigte sich eine Aktivierung des Caudatus, wie zuvor spezifisch für trigeminale Stimulation beschrieben (Albrecht et al., 2010; Hummel et al., 2005).

Die in der ROI-Analyse evidenten Cluster im Kontrast Menthol vs. Reinluft waren allesamt etwas größer und wiesen höhere T-Werte in den Aktivierungsmaxima auf als bei PEA > Reinluft. Dies könnte darin begründet liegen, dass Menthol über beide Gruppen als signifikant intensiver und bekannter empfunden wurde.

6.1.2 Reinluft vs. Chemosensorische Stimuli

Die Ergebnisse der Gruppenaktivierung Reinluft > PEA sowie Reinluft > Menthol stellten sich entgegen den Erwartungen dar. So zeigten sich bei beiden Kontrasten starke und ausgedehnte Aktivierungcluster in frontalen bzw. parietalen Kortexbereichen. Hierzu zählen der Gyrus prä- und postzentralis, der SMG und Gyrus angularis. Dieser Befund deutet darauf hin, dass bei Inhalation von Reinluft zusätzlich kognitive Prozesse herangezogen wurden. Die Mehraktivierungen bei Inhalation von Reinluft zeigten sich sehr viel ausgeprägter bei den Probanden als bei den ADHS-Patienten. Bei diesen zeigte sich lediglich eine Mehraktivierung im Gyrus präzentralis. Dieser Befund lässt vermuten, dass die Ergebnisse der Gruppenaktivierung vor allem durch das Aktivierungsmuster der Probanden verursacht wurden. Eine valide Kontrollbedingung sollte die Eigenschaft besitzen, sowohl bei der Experimental- als auch der Kontrollgruppe dieselben Effekte zu evozieren und sich von der Experimentalbedingung nur in dem interessierenden Aspekt zu unterscheiden. Es wurde geschlussfolgert, dass Reinluft kein geeigneter Kontrollstimulus sei. Alle folgenden Analysen wurden folglich ohne Kontrollbedingung gerechnet.

6.1.3 Zusammenfassung und Fazit zur Validität des fMRT-Paradigmas

Das Timing des fMRT-Paradigmas sowie die Chemostimuli waren geeignet, Aktivierungen in den Regionen chemosensorischer Reizverarbeitung abzubilden. So konnten die a priori ROI-Hypothesen bzgl. der Aktivierung im PIR sowie der Amygdala für beide Stimuli bestätigt werden. Darüber hinaus fanden sich in der Gesamthirnanalyse sowohl bei PEA > Reinluft als auch Menthol > Reinluft biologisch plausible Aktivierungen in Regionen, welche auch mit der Verarbeitung von Geruchsreizen assoziiert werden (Hippokampus, Insula). Die Ergebnisse beider Kontraste sowie des direkten Vergleichs PEA vs. Menthol deuten eine stark überschneidende Verarbeitung des olfaktorischen sowie trigeminalen Reizes an. Es kann leider nicht eindeutig geklärt werden, ob Menthol tatsächlich innerhalb des trigeminalen Systems verarbeitet und somit vom olfaktorischen System abgegrenzt werden kann. Das trigeminale System verschaltet Reizinformationen zuerst im Hirnstamm und Thalamus, konvergiert dann aber ebenso wie die olfaktorische Reizleitung in der Amygdala, dem PIR oder der Insula. Es kann mit der verwendeten MR-Technik nicht geklärt werden, ob Menthol ebenfalls im BO verarbeitet wurde. Es kann allerdings davon ausgegangen werden, dass Menthol vor allem über den Trigeminus verarbeitet wurde, da diesem Chemostimulus stark trigeminale Eigenschaften zugeschrieben werden (Frasnelli & Hummel, 2003; Laska et al., 1997). Außerdem hinterließ die Inhalation von Menthol durch die Atemmaske einen spürbar kühlenden Eindruck, was jedoch nicht systematisch erhoben wurde. Die differenziellen Ergebnisse der Detektionsschwellen von PEA und Menthol deuten darüber hinaus die Involvierung verschiedene Verarbeitungssysteme an (Scholz-Hehn, 2016). Es könnte aber gemutmaßt werden, dass der Intensitätseindruck von Menthol nicht stark genug war, um Aktivität im Somatosensorischen Kortex zu provozieren. Reinluft erwies sich als ungeeigneter Kontrollstimulus und wurde daher von der weiteren Analyse der Gruppenvergleiche ausgeschlossen.

6.2 Diskussion der Haupthypothesen zur neuronalen Verarbeitung chemosensorischer Stimuli bei ADHS

6.2.1 Ergebnisbeschreibung der Aktivierungen sowie PPI im Gruppenkontrast

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob bei MPH-naiven Kindern mit einer ADHS eine Veränderung in der neuronalen Verarbeitung chemosensorischer Stimuli vorliegt. Es wurde vermutet, dass sich Veränderungen in Form von erhöhter Aktivierungsstärke in multimodalen Strukturen sensorischer Reizverarbeitung und/oder der Konnektivität des

olfaktorischen Kortex zu diesen zeigen würden. Speziell wurden Veränderungen im Salienz-Netzwerk vermutet. Aufgrund der Besonderheiten des olfaktorischen Systems wurde angenommen, dass die Veränderungen bei olfaktorischer Stimulation hier sehr viel stärker ausgeprägt sein würden als bei Stimulation mit einem trigeminalen Geruchsstoff.

Die Wahrnehmung eines rein olfaktorischen Stimulus in Form der rosig duftenden Substanz PEA erzeugte, wie vermutet, im Gruppenkontrast Probanden > Patienten keine plausiblen Mehraktivierungen. Im Kontrast Patienten > Probanden wurde jedoch ein linkes Cluster in der anterioren Insula evident, welches allerdings ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$ nicht überstand. Wurde IQ als Kovariate eingefügt, so zeigte sich bilaterale Aktivierung, wobei das linke Cluster nun die konservativere Signifikanzschwelle überstand. Dies spricht für die Validität der beobachteten Insula-Aktivierung und gegen eine bloße Artefakt-Aktivierung. Bei Betrachtung der individuellen Beta-Schätzwerte des Peak-Voxels zeigte sich, dass die Patienten im Durchschnitt eine knapp positive Aktivierung aufwiesen (0,26), die Probanden hingegen in dem Peak-Voxel eine Deaktivierung bei Stimulation mit PEA (-0,62). Bei beiden Gruppen fanden sich recht hohe Standardabweichungen (0,63 bzw. 0,86), was typisch ist für olfaktorische Stimulation (Morrot et al., 2013) und leider zu geringer statistischer Power führte. Außer in der Insula wurden keine Cluster im Gruppenkontrast evident, d.h. dass bei Kindern mit einer ADHS olfaktorische Stimuli grundsätzlich im gleichen neuronalen Substrat verarbeitet wurden wie bei gesunden Kindern. Dies zeigte sich auch im Kontrast PEA > Reinluft. Sowohl Patienten als auch Probanden zeigten Aktivierungscluster im PIR - der Hauptkomponente des olfaktorischen Kortex. Bei den Probanden allerdings war diese bilateral, im Falle der Patienten nur einseitig. Dies traf auch auf die Amygdala zu. Hierbei muss allerdings bedacht werden, dass bei der separaten Gruppenbetrachtung jeweils nur die Daten von 15 bzw. 16 Studienteilnehmern in die Analyse einfließen und es somit an statistischer Power mangelte.

Die Geruchsstimuli wurden für alle Studienteilnehmer in „mittlerer“ Intensität und in derselben Duftluft-Konzentration dargeboten. Die Angleichung der subjektiven Intensität sollte verhindern, dass es aufgrund einer möglicherweise erniedrigten Detektionsschwelle bei ADHS zur bloßen Abbildung von Unterschieden in der Intensitäts-Wahrnehmung zwischen den Gruppen kommt. Auch unterschieden sich die Gruppen nicht in der Bewertung von Stimulus, Hedonik und Bekanntheit. Die Strukturen des sekundären und tertiären olfaktorischen Kortex wie der PIR, die Amygdala oder der OFC zeigen eine von der Angenehmheit, der Stärke sowie der Bekanntheit chemosensorischer Stimuli abhängige

Aktivierungsstärke (Anderson et al., 2003; Royet et al., 2001). Daher war das Ausbleiben von Gruppenunterschieden innerhalb des sekundären sowie tertiären olfaktorischen Kortex zu erwarten. Die Insula wurde traditionell als Region nozizeptiver Stimulus-Verarbeitung betrachtet. Heute sieht man sie als multimodales Integrationsareal und geht von einer essentiellen Rolle bei der Detektion und Bewertung von Umweltreizen als Kernkomponente des Salienz-Netzwerkes aus (Uddin, 2015). Veränderungen in der Insula-Aktivierung bzw. im Volumen gelten mittlerweile als biologische Marker für eine Reihe psychiatrischer Erkrankungen, bei denen es zu einer abnormen Reizbewertung kommt (Diese kann zum Beispiel emotionaler oder sozialer Art sein). So wurde zum Beispiel bei Autismus bei Aufgaben zur sozialer Kognition eine Hypoaktivierung der Insula festgestellt (Di Martino et al., 2009) und Volumenreduktionen mit bipolarer Störung und Schizophrenie in Verbindung gebracht (Ellison-Wright & Bullmore, 2010). Erst seit Kurzem wird auch bei ADHS eine Pathologie der Insula vermutet. Lopez-Larson und Kollegen (2012) fanden bei Jugendlichen mit ADHS eine Volumenreduktion in der grauen Substanz der bilateralen Insula. Die Autoren sehen in diesem Ergebnis einen Hinweis auf das Vorliegen einer Störung im Salienz-Netzwerk und damit einhergehender abnormer Reizbewertung bei ADHS. Eine task- abhängige Hyperaktivierung der Insula bei ADHS wurde in einer Arbeit von Konrad und Kollegen (2006) gezeigt. Hier wiesen MPH-naive Jungen mit einer ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden verstärkte Insula-Aktivierung bei Aufmerksamkeits-Reorientierung auf.

Bei Inhalation von Menthol zeigte sich in den Kontrasten Patienten vs. Probanden keine signifikanten Mehraktivierungen. Dies spricht dafür, dass beide Gruppen den trigeminalen Geruchsstoff Menthol in den gleichen neuronalen Substraten verarbeiten (Dies zeigte sich auch in der separaten Betrachtung beider Gruppen) und diese bei keiner der Gruppen stärkere Aktivierungen aufwiesen. Es wurde jedoch eingangs vermutet, dass sowohl unter der Bedingung PEA als auch Menthol bei ADHS Mehraktivierungen in Regionen der multimodalen Reizverarbeitung bzw. des Salienz-Netzwerkes auftreten, dass diese bei Menthol allerdings weniger stark sein würden. Diese Hypothese konnte somit nicht bestätigt werden.

Die Pathogenese der ADHS wird nicht nur mit Veränderungen in der kortikalen Aktivierungen in Verbindung gebracht, sondern auch mit der Konnektivität v.a. dopaminerger Regelkreise (Rubia et al., 2009; Dardo Tomasi & Volkow, 2012). Vor diesem Hintergrund wurde neben der Aktivierungsstärke bei olfaktorischer Stimulation ebenfalls

die Konnektivität des olfaktorischen Kortex mittels PPI-Analyse ermittelt. Bei einer PPI-Analyse wird die Korrelation zwischen den Zeitreihen zweier Hirnregionen in Abhängigkeit einer psychologischen Variablen oder einer sensorischen Stimulation betrachtet. Es wurde der fPIR als Seed-Region gewählt, weil dieser als wichtigste Komponente des olfaktorischen Kortex profunden Einfluss auf die BO-Transmission ausübt und somit explanatorischen Wert für Veränderungen im BO-Volumen und der Geruchssensitivität hat (Diese Parameter wurden im Rahmen einer anderen Doktorarbeit erhoben). Zum anderen werden hier, im Gegensatz zum temporalen PIR, ebenfalls trigeminale Reize verarbeitet (Zelano et al., 2005). Es zeigten sich, wie vermutet, keine signifikanten Korrelations-Cluster im Kontrast Probanden > Patienten bei Stimulation mit PEA. Im Gegenkontrast fanden sich jedoch viele große Cluster in diversen kortikalen und subkortikalen Hirnregionen. Das statistische Maximum lag im linken Gyrus supramarginalis (SMG) ($k = 2517$). Weitere Cluster befanden sich im rechten SMG, der bilateralen anterioren Insula, im ACC, bilateral im Pulvinar (Thalamus) sowie in der SN und im Precuneus. Da es keinen Gruppenunterschied zwischen Patienten und Probanden in den subjektiven Bewertungsskalen und der Duftluft-Konzentration für PEA gab, können diese Veränderungen nicht mit unterschiedlich wahrgenommener Hedonik, Bekanntheit, Intensität oder Stimulus-Konzentration erklärt werden. Es konnten viele weitere Regionen detektiert werden, es wird sich aber in der folgenden Diskussion mit den genannten Regionen auf die analytisch wichtigsten beschränkt. Diese Regionen sind allesamt Teil des Salienz-Netzwerkes und der assoziierten Strukturen der multimodalen Reizintegration im Dienste der kognitiven Kontrolle (Aboitiz et al., 2014; Menon, 2011; Purushothaman et al., 2012). Der ACC, die bilaterale Insula und SMG sowie der Precuneus überstanden auch eine Signifikanzschwelle von $p < 0,001$, jedoch nicht die FWE-Korrektur. Trotzdem kann auch auf diesem relativ liberalen Signifikanzniveau von $p < 0,005$ von einem validen Ergebnis gesprochen werden: Die genannten kortikalen Cluster sind allesamt sehr groß ($k > 427$) und auch der linke Pulvinar sowie die SN kommen auf eine Clustergröße von $k > 80$. Die Bilateralität (bzw. Symmetrie) ist außerdem ein Hinweis gegen das Vorliegen bloßer Artefakt-Aktivierung. Die anteriore Insula sowie der ACC stellen die Kernkomponenten des Salienz-Netzwerkes dar, zu welchem ebenfalls subkortikale Strukturen wie Thalamus und SN/VTA gehören (Seeley et al., 2007). Der SMG wird einem ventralen Aufmerksamkeits-Netzwerk (VAN) zugeordnet, welches in Kooperation mit dem Salienz-Netzwerk Aufmerksamkeits-Reorientierung bei salienter Reizdetektion ermöglicht (Aboitiz et al., 2014). Der Precuneus ist die Hauptkomponente des DMN (Castellanos et al., 2008). Die vertiefte Analyse ergab, dass die

PPI-Korrelationswerte zu den aufgeführten Regionen bei den ADHS-Patienten allesamt positiv waren und bei den Probanden bis auf den Precuneus und den rechten Pulvinar (beide knapp über null) alle negativ, d.h. eine negative Konnektivität mit dem fPIR bei Inhalation von PEA aufwiesen. Um eine Aussage nicht nur über die Richtung, sondern auch die Stärke der Konnektivität treffen zu können, wurden die individuellen, negativen Beta-Schätzwerte der PPI zu den Kernkomponenten des Salienz-Netzwerkes (Insula und ACC) positiviert, um anschließend alle Werte auf Gruppenunterschied zu testen. Heraus kam, dass die Patienten in diesen Strukturen nicht nur positivere, sondern auch signifikant stärkere Konnektivität mit dem PIR aufwiesen. Es konnte somit die Hypothese bestätigt werden, dass die ADHS-Patienten eine sowohl positivere als auch verstärkte Konnektivität des olfaktorischen Kortex zu den Strukturen multimodaler Reizintegration bzw. Salienz-Detektion zeigen würden. Zur besseren Interpretation des Gruppenunterschiedes wurden die Gruppen auch separat betrachtet. Es wurde sowohl auf positive als auch auf negative Korrelation überprüft. In der separaten PPI-Analyse der Patienten fanden sich die schon im Gruppenkontrast evidenten Cluster: der ACC, die bilateralen Insula und SMG, der Pulvinar sowie die SN. Bei der Betrachtung negativer Korrelation zeigten sich keinerlei signifikante Cluster. Bei den Probanden ergaben sich in der PPI-Analyse lediglich einige wenige, kleine Cluster mit positiver fPIR-Konnektivität: der mittlere temporale sowie der superiore frontale Gyrus ($k = 20$). In der Betrachtung negativer PPI-Werte zeigten sich die linke Insula sowie ein kleines Cluster im linken SMG. Dieses Ergebnis lässt folgende (in Anbetracht der geringen Gruppengrößen, vorsichtige) Interpretation des Gruppenkontrastes Patienten > Probanden zu: Es scheint nicht so zu sein, dass der fPIR bei olfaktorischer Stimulation bei beiden Gruppen Konnektivität mit dem Salienz-Netzwerk aufweist und diese im Falle der Patienten einfach nur positiver ist. Vielmehr sieht es so aus, als würden die Patienten grundsätzlich eine viel breitere (positive) Konnektivität des fPIR mit verschiedenen Arealen multimodaler Reizverarbeitung aufweisen. Bei den Probanden zeigt der fPIR zwar auch Konnektivität mit Strukturen des Salienz-Netzwerkes, jedoch ist diese von negativer Natur und nur auf zwei kleine Cluster beschränkt.

Unter der Bedingung Menthol zeigte der fPIR im Kontrast Patienten > Probanden eine signifikant positivere Konnektivität zur bilateralen anterioren Insula, dem ACC (auch bei $p < 0,001$ signifikant) sowie dem Precuneus und dem Gyrus angularis. Somit wurden auch hier, wie erwartet, mit der Insula und dem ACC die Kernregionen des Salienz-Netzwerkes evident. Die PPI-Korrelationswerte in den Peak-Voxel waren bei den ADHS-Patienten allesamt positiv und bei den Probanden negativ. Die Konnektivität zur Insula und ACC

erwies sich jedoch, anders als bei Stimulation mit PEA, nicht als stärker. Insgesamt zeigten sich im Vergleich zum Gruppenkontrast bei PEA sehr viel weniger Cluster. Diese waren allesamt auch kleiner und wiesen geringere T-Werte auf. Da es keinen Gruppenunterschied zwischen Patienten und Probanden in den subjektiven Bewertungsskalen für Menthol gab, können diese Veränderungen nicht mit unterschiedlich wahrgenommener Hedonik, Bekanntheit oder Intensität erklärt werden. Diese Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass Veränderungen in der Konnektivität zum Salienz-Netzwerk auch bei trigeminaler Stimulation evident sein würden, dies allerdings weniger stark ausgeprägt. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde außerdem der Interaktionskontrast $\text{Patienten}_{\text{PEA} > \text{Menthol}} > \text{Probanden}_{\text{PEA} > \text{Menthol}}$ betrachtet. Hier zeigten sich Cluster unter anderem in der Insula sowie im ACC. Bei separater Gruppenbetrachtung stellte sich heraus, dass der fPIR bei den gesunden Probanden so gut wie keinen Unterschied in der Konnektivität zwischen olfaktorischer und trigeminaler Stimulation aufwies. Bei den Patienten zeigte sich jedoch, wie vermutet, bei Inhalation von PEA eine positivere Konnektivität des fPIR zur Insula als bei Menthol.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei ADHS im Vergleich zu den Probanden Unterschiede in der neuronalen Verarbeitung chemosensorischer Stimuli auf Ebene der Aktivierung sowie der Konnektivität des fPIR vorliegen. Diese Veränderungen scheinen, wie vermutet, vor allem mit der Stimulation durch einen rein olfaktorischen Geruchsstoff assoziiert zu sein und werden in Strukturen multimodaler Reizintegration wie dem Salienz-Netzwerk evident. Hier zeigen die Patienten bei olfaktorischer Inhalation nicht nur positivere Konnektivitätswerte mit dem fPIR, sondern auch stärkere. Der fPIR scheint bei den Patienten außerdem ein breiteres Kommunikations-Netzwerk zu Regionen kognitiver Kontrolle aufzuweisen als bei den Probanden. Diese Veränderungen in der funktionellen Konnektivität traten, wie erwartet, auch bei Menthol hervor, aber weniger stark ausgeprägt. Die Mehraktivierung der Insula trat außerdem nur bei Stimulation mit PEA, nicht jedoch bei Menthol auf.

6.2.2 ADHS und Reizintegration

Auf der Verhaltensebene zeigen sich bei ADHS deutliche Defizite in der Interferenzkontrolle und Selbstregulation - beides Aspekte der kognitiven Inhibition (Diamond, 2013). Interferenzkontrolle ermöglicht das willentliche Ausblenden von salienten Umgebungsreizen und somit die selektive Aufmerksamkeitslenkung. Dies stellt einen fundamentalen Aspekt kognitiver Kontrolle dar, welche ein Individuum zu flexiblem,

zielgerichtetem Agieren befähigt und bei ADHS in vielen Studien als defizitär nachgewiesen wurde (Durstun et al., 2009; Vaidya et al., 2005).

Die Exekutivfunktionen sind bei ADHS mittlerweile gut mit Hilfe von elektrophysiologischen sowie bildgebenden Untersuchungen erforscht. Weniger beachtet ist bisher die Verarbeitung sensorischer Reize, obwohl Alltagsbeschreibungen und Elternbefragungen hier deutliche Veränderungen indizieren. Ein häufig beschriebenes Problem bei Kindern mit ADHS ist ihre Ablenkbarkeit durch irrelevante Umweltreize bzw. das Unvermögen, diese situationsadäquat zu unterdrücken. Viele Patienten beschreiben das Gefühl, von sensorischen Stimuli überflutet zu werden (Micoulaud-Franchi et al., 2015). Vermutet wird das Vorliegen einer sensorischen Modulationsstörung (Yochman et al., 2004) sowie eine abnorme Emotionsreaktion auf sensorische Reize (Reynolds & Lane, 2008b). Die Modulationsstörung äußert sich bei ADHS vor allem in Form einer SOR (Ben-Sasson et al., 2014) und ist gekennzeichnet durch eine schneller einsetzende, länger anhaltende und stärkere Reaktion auf verschiedene Umweltreize (Lane et al., 2010). SOR-typische Verhaltensauffälligkeiten wie Sensation-Seeking und Hypervigilanz gegenüber Umweltreizen überschneiden sich mit der ADHS-Symptomatik, vor allem beim Hyperaktiv-Impulsiven Typus (Lane et al., 2010). Leider beruhen die Erkenntnisse bzgl. des Vorliegens einer SOR hauptsächlich auf Elternfragebögen über Reaktion der Kinder bei Alltagsreizen. Einige wenige physiologische Studien beschäftigten sich mit dem Thema der Sensorik bei ADHS und kommen zu dem Ergebnis, dass bei ADHS vermutlich eine mangelnde Top-Down-Kontrolle über die bottom-up gesteuerte Reizverarbeitung vorliegt (Aboitiz et al., 2014; Parush et al., 2007; Durukan et al., 2011). Am besten untersucht ist das somatosensorische System bei ADHS. Relativ gut belegt ist hier das Auftreten einer TD (Broring et al. 2008; Parush et al., 2007). Die sensorische Modulationsstörung wird in Verbindung gebracht mit Symptomen der Unaufmerksamkeit (verursacht durch erhöhte Ablenkbarkeit von redundanten Umweltreizen), wobei die Ursache nicht peripher vermutet wird, sondern in Defiziten der zentralen Inhibitionsmechanismen (Feifel et al., 2009).

In der aktuellen ADHS-Forschung wird das Augenmerk immer mehr auf die Veränderungen in der Kommunikation zwischen den großen neuronalen Netzwerken der kognitiven Kontrolle gelegt (Konrad & Eickhoff, 2010). Aktuellen Erkenntnissen zufolge besteht bei ADHS eine gestörte Kommunikation zwischen den großen antagonistischen Regelkreisen: dem sogenannten Task-positiven Netzwerk und dem DMN. Zum task-positiven Netzwerk gehören die zentrale Exekutive (Präfrontalkortex), das dorsale fronto-parietale (DAN) sowie

das VAN (Fox et al., 2005). Die Hauptkomponente des VAN ist die temporoparietale Junktion (TPJ) des inferioren Parietallappens, zu welchem auch der SMG gehört. Im gesunden Hirn stehen die beiden Regelkreise in Antikorrelation zueinander: Während kognitiver Aufgabenbewältigung, welche eine Daueraufmerksamkeit erfordert, wird das DMN (u.a. der Precuneus und Gyrus angularis) aktiv inhibiert (Menon & Uddin, 2010). Dieser Inhibitionsmechanismus scheint bei ADHS gestört und wurde mit der gesteigerten Ablenkbarkeit durch redundante Umweltreize in Verbindung gebracht (Aboitiz et al., 2014; Fassbender et al., 2009).

Das Salienz-Netzwerk (anteriore Insula und ACC, häufig auch: frontales Operculum) steht in enger Verbindung zum VAN und wird in manchen Publikationen diesem zugeordnet (Uddin, 2015). Das Salienz-Netzwerk ist die Kernkomponente der kognitiven Kontrolle (Corbetta, Patel, & Shulman, 2008) und somit Bestandteil des multimodalen Reizintegrations-Netzwerkes, welches der Detektion von salienten Stimuli, der Aufmerksamkeits-Reorientierung und der anschließenden Rekrutierung von top-down gesteuerten Kontrollmechanismen dient (Menon, 2011; Menon & Uddin, 2010). Kernkomponente des Salienz-Netzwerkes ist die anteriore Insula (Uddin, 2015). Die Insula ist eine hoch vernetzte Struktur: Sie steht in enger Verbindung zum olfaktorischen und verschiedener Assoziationskortex (Uddin, 2015), darüber hinaus zu Strukturen, welche mit emotionalen Prozessen und der Verarbeitung von Belohnungsreizen in Verbindung gebracht werden (Amygdala, SN/MTA, Thalamus) (Menon & Uddin, 2010; Seeley et al., 2007). Die Insula wurde früher mit nozizeptiver Perzeption und Verarbeitung von Affekt assoziiert, mittlerweile geht man von einer entscheidenden Rolle in der Detektion von allgemeiner Reizsalienz aus. Ein salienter Stimulus oder ein salientes Ereignis zeichnet sich durch verschiedene Attribute wie emotional bedeutsam oder belohnend aus. Starke Salienz besteht aber auch in zeitlicher oder räumlicher Seltenheit (Han & Marois, 2014; Uddin, 2015). Bei detektierter Stimulus-Salienz kommt es zur bottom-up gesteuerten Aktivierung der Insula und des ACC. Beide Strukturen generieren daraufhin ein Signal an verschiedene multimodale Regionen der kognitiven Kontrolle. Gleichzeitig wird das DMN aktiv von der Insula inhibiert (Menon & Uddin, 2010). Das Salienz-Netzwerk fungiert somit als eine Art Schalter zwischen der Exekutive und dem DMN, wobei eine attentionale Re-Orientierung mit anschließender zielorientierter Reizbewertung herbeigeführt wird. Der ACC unterstützt hierbei die Reaktions-Selektion durch intensive funktionelle Verbindung zu motorischen Arealen und zur Exekutive (Corbetta, 2008; Menon 2015). Das VAN ist ebenfalls an der bottom-up gesteuerten Salienz-Detektion beteiligt und reagiert vor allem auf Neuartigkeit:

Die Aktivierung des SMG sinkt bei wiederholter Stimulus-Darbietung (Han & Marois, 2014). Allerdings kodiert der VAN v.a. behaviorale Relevanz, bloße perzeptuelle Salienz führt nicht zu einer Aktivierung (Corbetta et al., 2008). Die Aktivierung des VAN und DAN wird mit dem Vorgang der Aufmerksamkeits-Reorientierung assoziiert (Corbetta et al., 2008). Die Top-Down-Kontrolle sorgt wiederum während fokussierter, kognitiver Aufgabenbearbeitung für eine Unterdrückung des Salienz-Netzwerkes und des VAN (Abbildung 6.1) und fungiert so als attentionaler Filter (Aboitiz et al., 2014). Eine Störung dieser Top-Down gesteuerten Inhibition, zum Beispiel durch einen dysfunktionalen Präfrontalkortex, führt zu erhöhter Distraktibilität durch bottom-up getriggerte Aufmerksamkeits-Reorientierung und ermöglicht irrelevanten Reizen den Zutritt zur Exekutive (Aboitiz et al., 2014; Corbetta et al., 2008). Eine weitere Aufmerksamkeits-Kontrollregion ist der Pulvinar, welcher ebenfalls dem Salienz-Netzwerk zugerechnet wird (Borsook et al., 2013). Er ist nicht nur der größte, sondern auch der am stärksten vernetzte Thalamuskern. Er weist reziproke Verbindungen zu sensorischen Kortizes und dem Präfrontalkortex auf und spielt eine wichtige Rolle beim sensorischen Gating (Liang, Mouraux, & Iannetti, 2013; Purushothaman et al., 2012). Nach der Abwägung zwischen der bottom-up gesteuerten Reizsalienz und ziel-orientierten Signalen der Top-Down-Kontrolle vermag der Pulvinar zum Beispiel im primären visuellen Kortex die Reaktion auf visuelle Stimulation aktiv zu inhibieren bzw. zu verstärken (Purushothaman et al., 2012). Somit können irrelevante Stimuli - zugunsten behavioral-relevanten - der Zutritt zur Exekutive verwehrt werden. Die direkte Einflussnahme auf die Transmission primärer sensorischer Kortizes findet ferner auch durch die anteriore Insula im Rahmen der kognitiven Kontrolle statt (Menon & Uddin, 2010).

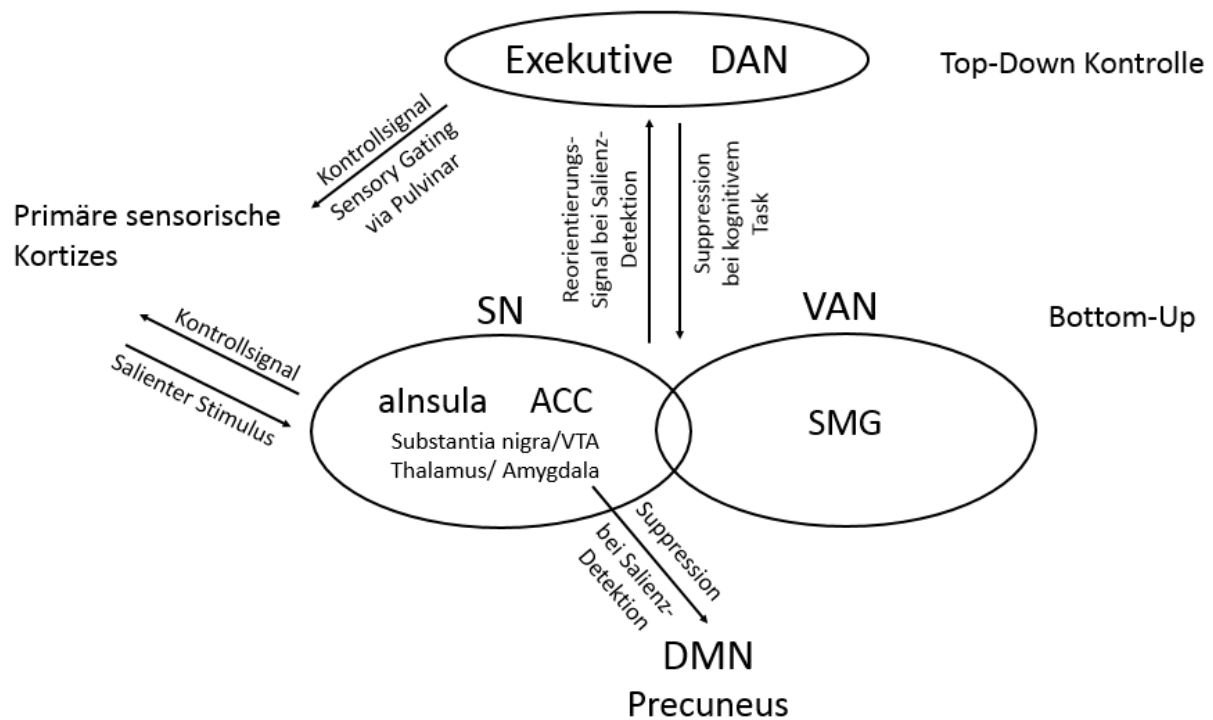


Abbildung 6.1: Das multimodale System kognitiver Kontrolle. ACC = anteriores Cingulum, aInsula = anteriore Insula, DAN = dorsales Aufmerksamkeits-Netzwerk, VAN = ventrales Aufmerksamkeits-Netzwerk, SN = Salienz-Netzwerk, SMG = Gyrus supramarginalis, VTA = ventrales Tegmentum (engl. ventral tegmental area)

Die hier erzielten Ergebnisse bestätigen die der Studie zugrunde liegende Hypothese der Veränderungen in multimodalen Regelkreisen der sensorischen Reizintegration bei ADHS - besonders in Hinblick auf das Salienz-Netzwerk. Es wurde bei den Kindern mit ADHS während olfaktorischer Stimulation eine Mehraktivierung der Kernkomponente des Salienz-Netzwerkes, der anterioren Insula, festgestellt. Außerdem zeigte der linke fPIR eine stärker ausgeprägte Kommunikation zu den Strukturen der multimodalen Reizintegration während der Inhalation von PEA. Die Patienten zeigten hier, im Gegensatz zu den Probanden, positive Korrelation mit dem bilateralen Pulvinar, der SN, dem SMG und Precuneus sowie eine positivere und stärkere Korrelation zur anterioren Insula und dem ACC. In der separaten Betrachtung beider Gruppen zeigten die Probanden eine derartige Vernetzung weder in der Betrachtung positiver noch negativer Korrelation.

Die Mehraktivierung der linken anterioren Insula lässt eine verstärkte Salienz-Bewertung bei ADHS vermuten: So wurde ein positiver Zusammenhang festgestellt zwischen der subjektiven Salienz eines Reizes und der Aktivierung der anterioren Insula (Uddin, 2015). Da Stimulus-Salienz nicht unbedingt mit der wahrgenommenen Hedonik eines Stimulus

assoziiert ist (Menon & Uddin, 2010), steht der ausgebliebene Gruppenunterschied in der subjektiven Angenehmheit oder Unangenehmheit der Gerüche nicht im Widerspruch zu der Theorie der gesteigerten Salienz-Bewertung. Auch die verstärkte Konnektivität des fPIR zum ACC und zur Insula spricht für die Theorie der gesteigerten Salienz-Bewertung: Pannekoek und Kollegen (2013) zeigten, dass bei Patienten mit einer Panik-Störung eine verstärkte positive Konnektivität zwischen dem somatosensorischen Kortex sowie dem Salienz-Netzwerk (ACC) besteht. Die Autoren deuteten dies als Mechanismus für eine Miss-Attribution interner und externer Stimuli und als die Ursache für eine verstärkte Verarbeitung somatosensorischer Reize bei den Panik-Patienten. Eine stärkere Konnektivität innerhalb des Salienz-Netzwerkes bei ADHS wurde von zwei Arbeitsgruppen postuliert. Ji und Kollegen (2014) untersuchten ein großes Kollektiv von mehreren Hundert ADHS-Patienten und gesunden Kindern mit Hilfe einer nicht-hypothesen geleiteten, funktionellen Konnektivitätsanalyse. Der deutlichste Gruppenunterschied zeigte sich in einer verstärkten Konnektivität zwischen anteriorer Insula und ACC. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten Yu und Kollegen (2013). Die Arbeitsgruppe untersuchte die Kommunikation zwischen den großen neuronalen Netzwerken mittels Phasensynchronitäts-Analyse (im Gegensatz zur üblichen Pearson Korrelation) bei einem erwachsenen ADHS-Kollektiv. Es zeigte sich, dass die anteriore Insula sowie der ACC, anders als bei gesunden Probanden, zusätzlich über das Putamen miteinander verbunden sind. Beide Forschergruppen kommen zu der Vermutung, dass die bei ADHS auftretende starke Ablenkbarkeit durch sensorische Stimuli in einer verstärkten Kommunikation innerhalb des Salienz-Netzwerkes begründet liegen könnte, welches somit schwieriger durch die Top-Down Kontrolle zu inhibieren sei. Dies könne eine erhöhte Sensitivität gegenüber externen Reizen zur Folge haben. Sidlauskaite und Kollegen (2015) zeigten in einer aktuellen Studie bei Erwachsenen mit einer ADHS eine Hypokonnektivität zwischen dem DAN und dem Salienz-Netzwerk sowie im Trend eine Hyperkonnektivität zwischen Salienz-Netzwerk und VAN. Auch diese Arbeitsgruppe vermutet hier die Ursache für eine erhöhte Distraktibilität bei ADHS. Es wäre denkbar, dass die Hypokonnektivität mit dem DAN ein Ausdruck eines gestörten Top-Down-Inhibitionsmechanismus gegenüber einem hyperkonnektiven System aus Salienz-Netzwerk und VAN ist. Unterstützt wird die Hypothese der veränderten Salienz-Bewertung durch das im Gruppenkontrast der PPI-Analyse sichtbare bilaterale Cluster im Pulvinar: Hier werden, in Abwägung zwischen bottom-up gesteuerter Salienz-Detektion und ziel-orientierter Top-Down-Evaluation, Reize entsprechend ihrer Relevanz durch direkte Einflussnahme auf sensorische Kortizes entweder verstärkt oder inhibiert (Purushothaman

et al., 2012). Weitere Hinweise in der Literatur auf ein verändertes Salienz-System bei ADHS zeigen sich in Volumenreduktionen der anterioren Insula (Lopez-Larson et al., 2012) und des ACC (Shaw et al., 2007) sowie in einer strukturellen Reifungsverzögerung des SMG (Shaw et al., 2012).

Die SN wird dem Salienz-Netzwerk zugerechnet (Menon & Uddin, 2010) und kodiert vor allem den Aspekt der Neuartigkeit (Novelty) eines Stimulus (Bunzeck & Duzel, 2006). Wie der SMG, der Hauptkomponente des VAN, zeigt der SN/VTa-Komplex im Normalhirn abnehmende Aktivierung bei Reizwiederholung und darüber hinaus eine von Neuartigkeit modulierte Konnektivität zu limbischen Strukturen sowie dem sensorischen Kortex (Krebs et al., 2011). In dem verwendeten fMRT-Paradigma wurden alle drei Stimuli 21 Mal wiederholt. In Anbetracht dessen, dass nach jedem Stimulus lediglich das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein eines supraliminalen Geruches angegeben werden sollte, waren die Stimuli außerdem nicht von besonderer behavioraler Relevanz. Es kann daher vermutet werden, dass die gesunden Probanden über den Zeitraum von ca. einer halben Stunde nicht mehr mit besonderer Aufmerksamkeits-Reorientierung auf die Stimuli reagierten, d.h. ihnen gegenüber indifferent wurden. Möglicherweise kam es bei den Patienten nicht zu dieser Habituation und somit überhöhter Salienz-Bewertung der wiederholt einsetzenden Stimuli. Diese Theorie wird unterstützt durch eine Studie von Tegelbeckers und Kollegen (2015) mit Einsatz eines visuellen Oddball-Paradigmas. Im Gegensatz zu den Probanden zeigten die ADHS-Patienten hier keine Deaktivierung bei Präsentation eines neuen, aber irrelevanten Stimulus in Strukturen des VAN, und somit der bottom-up gesteuerten Reorientierung. Da die neu gezeigten Bilder nicht von behavioraler Relevanz waren, sollte eine erfolgreiche Aufgabenbearbeitung laut Autoren mit einer Suppression des VAN einhergehen. Die Gruppe mit ADHS zeigte außerdem keinen Aktivierungsunterschied zwischen neuen und mehrmals wiederholten Bildern. Dieser Effekt bestand vor allem bei den jüngeren Kindern. Es wurde geschlussfolgert, dass bei ADHS reifungsbedingt eine veränderte Salienz-Bewertung und verringerte Habituation gegenüber bekannten Stimuli stattfindet, diese somit in ihrer Relevanz „überbewertet“ werden. Das im PPI-Gruppenkontrast gezeigte Cluster im Precuneus deutet auf eine veränderte Konnektivität des PIR zum DMN bei olfaktorischer Stimulation. In Anbetracht der Tatsache, dass der PIR ein Assoziationsareal sekundärer Art darstellt und der Precuneus erwiesenermaßen weit verzweigte Verbindungen zu höher kognitiven Reizintegrationsarealen, aber auch Strukturen des olfaktorischen Kortex, aufweist (Cavanna & Trimble, 2006; Savic et al., 2000), ist dieses Ergebnis biologisch plausibel. Außerdem steht der Precuneus funktionell in Verbindung zum BO (Zhang & Li,

2012). Der Precuneus wird mit introspektiver Wahrnehmung assoziiert (Cavanna & Trimble, 2006; Zhang & Li, 2012) und in der aktuellen Forschung verstärkt mit der ADHS-Pathologie in Verbindung gebracht (Castellanos et al., 2008; Uddin et al., 2008).

Über den Grund der verstärkten Kommunikation zwischen olfaktorischem Kortex und den Strukturen der multimodalen Reizintegration kann nur spekuliert werden. Vieles deutet bei ADHS auf ein Defizit der inhibitorischen Top-Down-Kontrolle. Eine Störung dieses Mechanismus kann zu Über-Erregbarkeit des Salienz-Netzwerkes führen: Im Normalhirn werden Insula, ACC und VAN aktiv durch top-down gesteuerte Signale inhibiert, um Distraktibilität durch irrelevante Stimuli während laufender Aufgabenbewältigung zu vermeiden. Gerade diese präfrontalen, stark von dopaminerger Integrität abhängigen Inhibitionsmechanismen werden bei ADHS als defizitär vermutet und als ursächlich für die mangelnde Interferenzkontrolle betrachtet (Fassbender et al., 2009; Feifel et al., 2009). Eine reifungsbedingte Störung der zentralen Exekutive könnte bei ADHS auch zu einer kompensatorischen Überbetonung der intakten bottom-up gesteuerten Salienz-Bewertung führen (Taylor et al., 1997). Längerfristig betrachtet wäre es also möglich, dass Kinder mit einer ADHS durch Unterentwicklung der inhibitorischen Top-Down-Kontrolle vermehrt „Experten“ für die bottom-up gesteuerte Wahrnehmung werden, d.h. sich im Gegensatz zu Gesunden vermehrt auf diesen eher primitiven, aber unbeeinträchtigten Signalpfad als Salienzindikator verlassen. Zwangsläufig werden damit auch irrelevanten Stimuli der Zugang zu Aufmerksamkeitsressourcen und damit tieferer Verarbeitung erlaubt. Aboitiz und Kollegen (2014) hingegen vermuten bei ADHS eine allgemeine, dopaminerge Disbalance zwischen Salienz-Netzwerk, zentraler Exekutive und DMN. Dies führe zu verminderter Antikorrelation zwischen DMN und den „Task-positiven“ Netzwerken und einer gesteigerten Erregbarkeit des Salienz-Netzwerkes inklusive des VAN (siehe hierzu Abbildung 6.2). Die Arbeitsgruppe vermutet eine Assoziation zwischen Salienz-Detektion mit anschließender Aufmerksamkeits-Reorientierung und phasischer Dopamin-Ausschüttung, wobei eine Störung innerhalb dieses Mechanismus mit impulsivem Verhalten in Verbindung gebracht werden konnte. Hingegen scheinen Dysregulationen im tonischen, extrazellulären Dopamin-Vorkommen mit typischen ADHS-Verhaltensauffälligkeiten wie Distraktibilität, Angststörungen und Motivationslosigkeit in Verbindung zu stehen.

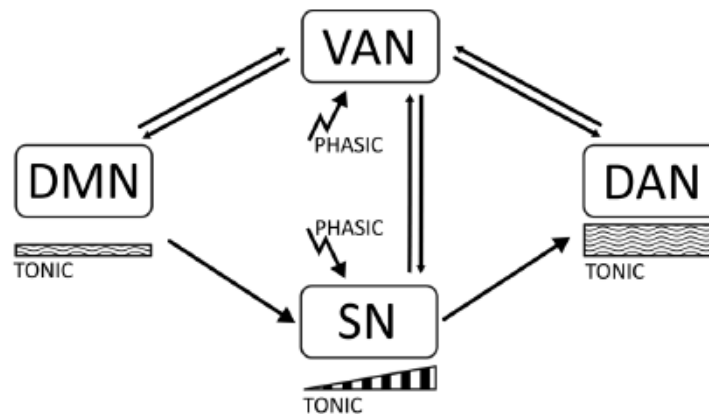


Abbildung 6.2: Dysregulation der catecholaminergen Balance im System kognitiver Kontrolle bei ADHS. Durch Stimuli ausgelöste, phasisch-catecholaminerge Signale aktivieren das VAN und induzieren somit eine Aufmerksamkeits-Reorientierung. Dies geht mit einer Transition zwischen DAN und DMN einher. Außerdem kommt es zur Aktivierung des SN, welches ein dopaminerges Signal zur Reaktions-Vorbereitung generiert. Bei ADHS vermuten die Autoren eine dysregulierte tonische Aktivität und somit ein Dis-Balance des DMN und resultierende erhöhte Ablenkbarkeit durch eine erniedrigte phasische Signalgebungs-Schwelle. DAN = dorsales Aufmerksamkeits-Netzwerk, DMN = Default-Mode-Netzwerk, SN = Salienz-Netzwerk, VAN = ventrales Aufmerksamkeits-Netzwerk. Quelle: Aboitiz et al., 2014

Auch das Salienz-Netzwerk selbst ist von dopaminergem Integrität abhängig: In der Insula und dem Cingulum besteht ein relativ hohes Vorkommen extrastriärer DAT1 (Wang et al., 1995). Das Salienz-Netzwerk ist außerdem der einzige Ort im Hirn, an dem eine spezielle Klasse von Neuronen vorkommt: die sogenannten *Von Economo Neurone* (Menon & Uddin, 2010; Sridharan et al., 2008). Diese Nervenzellen zeichnen sich durch stark verzweigte und lange Axone aus, außerdem konnte hier eine starke Expression von D3-Dopaminrezeptoren nachgewiesen werden (Allman et al., 2005). Darüber hinaus spielt die dopaminerge Modulation innerhalb des Salienz-Netzwerkes eine wichtige Rolle während kognitiver Aufgabenbewältigung (Ko et al., 2009). Daher ist die Theorie der veränderten Salienz-Bewertung aus Sicht der Dopamin-Hypothese plausibel.

Die bei ADHS festgestellte Hypersensitivität (Romanos et al., 2008) scheint exklusiv das olfaktorische System zu betreffen (siehe auch Scholz-Hehn, 2016). In der vorliegenden Studie wird postuliert, dass die Hauptursache dieser gesteigerten Sensitivität, neben möglichen dopaminergen Veränderungen innerhalb des BO sowie im Neuroepithelium, vor allem in einer Übererregbarkeit des Salienz-Netzwerkes begründet liegt. Dies integriert zwar Sinneseindrücke verschiedener Modalitäten, trifft beim olfaktorischen System jedoch auf einen hoch plastischen primär-sensorischen Kortex: den BO. Im Falle des olfaktorischen Systems üben höher kognitive Regionen direkten Einfluss auf den BO aus: Der fPIR untersteht nicht nur top-down gesteuerter Modulation sensorischer Integrationsareale (wie

der Insula und dem ACC (Garcia-Cabezas & Barbas, 2014)), sondern übt auch einen netto-inhibitorischen Einfluss auf die Erregungsleitung im BO aus (Boyd et al., 2012). Die Inhibition erfolgt glutamaterg über die Hemmung inhibitorischer Interneurone. Gray und Kollegen (1988) konnten zeigen, dass es bei Unterbrechung dieser Zentrifugal-Wirkung zu einer gesteigerten Exzitation im BO kommt. Dies bedeutet, dass die Mitralzellen schon bei niedriger Konzentration von Geruchsstimuli innerhalb ihres rezeptiven Feldes feuern. Es wäre somit physiologisch möglich, dass Veränderungen in der Signal-Transduktion der Zentrifugal-Strukturen eine Modulation der olfaktorischen Sensitivität bewirken können. Wird einem wahrgenommenen Geruchsstoff erhöhte Salienz zugeschrieben, so könnte dies kurzfristig zu einer Verstärkung des Signals führen, wie es beim sensorischen Gating beobachtet werden kann. Hier üben Thalamus und/oder Präfrontalkortex aber auch das DAN (Corbetta et al., 2008) einen Einfluss auf primäre sensorische Kortizes aus. Als wichtig erachtete Reize werden verstärkt, bzw. irrelevante unterdrückt. Auch die Insula und der ACC reagieren auf Salienz-Detektion mit einem Feedback-Signal an den primären sensorische Kortex (Menon & Uddin, 2010). Mehrere Arbeitsgruppen konnten nachweisen, dass die Gabe von MPH Auswirkungen auf den dopamin-sensitiven Regelkreis der Salienzbewertung hat (Ivanov et al., 2014; Tomasi et al., 2011). Somit wäre eine Normalisierung der Geruchs-Sensitivität bei Gabe von MPH, wie bei Romanos und Kollegen beobachtet (2008), denkbar. Die Ergebnisse der durchgeführten Korrelationsanalysen untermauern die Theorie des Zusammenhangs zwischen Salienz-Detektion und Geruchs-Sensitivität: Die PEA-Schwelle korrelierte über beide Gruppen signifikant mit der Aktivierung der anterioren Insula sowie mit den PPI-Korrelationswerten zum ACC. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass das Korrelationsergebnis trotz des Ausbleibens eines signifikanten Fisher-Z-Scores von Gruppenunterschieden in den betrachteten Variablen beeinflusst sein kann (konfundierende dritte Variable „Gruppe“). Die Korrelationen wurden außerdem nur über beide Gruppen hinweg signifikant. Das BO-Volumen korrelierte signifikant mit der PPI zum ACC sowie der rechten und linken Insula. Die genannten Korrelationen erwiesen sich im Sinne der Fisher-Z-Transformation ebenfalls als valide, aber auch hier wurde die Korrelation nur über beide Gruppen hinweg signifikant. Das Volumen des BO wird über Mechanismen der Synapto- und Neurogenese aktivitätsabhängig moduliert (Huart et al., 2013; Hummel et al., 2011). Veränderungen im Sinne einer übersteigerten Salienz-Bewertung eigentlich behavioral irrelevanter Geruchs-Reize und einhergehender Exzitations-Steigerung der Mitralzellen, könnten somit zu einer

dauerhaften strukturellen Veränderung des BO führen, was sich wiederum positiv auf Riechleistung im Sinne einer gesteigerten Sensitivität auswirken könnte.

Es wurde erwartet, dass die Veränderungen der neuronalen Verarbeitung in Regionen der multimodalen Reizintegration bei ADHS ebenfalls trigeminale Reize betreffen. Diese Hypothese gründet auf der Evidenz innerhalb der Literatur für eine allgemeine sensorische Modulationsstörung bei ADHS. In der PPI mit dem Haupteffekt Menthol zeigte sich, wie schon bei PEA, eine signifikant positivere (aber nicht stärkere) Konnektivität des fPIR zum Salienz-Netzwerk. Dies jedoch insgesamt in schwächerer Ausprägung als bei PEA, d.h. beschränkt auf die Kerngebiete des Salienz-Netzwerkes (Insula und ACC) sowie einem Areal im DMN (Gyrus angularis). Dieser Eindruck wurde auch durch den PPI-Interaktionskontrast im direkten Gruppenvergleich von PEA > Menthol deutlich. Auch blieb eine Hyperaktivierung der Insula hier aus. Dieses Ergebnis bestätigt die eingangs aufgestellte Hypothese, dass sowohl das olfaktorische als auch das trigeminale System von Veränderungen bei ADHS betroffen sein würden, das trigeminale jedoch in geringerer Ausprägung. Es wird postuliert, dass die bei ADHS festgestellte Übererregbarkeit des Salienz-Netzwerkes, aufgrund der Gegebenheiten eines hoch plastischen, primären sensorischen Kortex (BO), zu einer Hypersensitivität exklusiv im olfaktorischen System führt. Kinder mit einer ADHS werden somit zu „Experten“ speziell gegenüber Geruchsstimuli, welche über den BO verarbeitet werden. Es wäre denkbar, dass die starke Vulnerabilität des olfaktorischen Systems gegenüber dopaminerger Dysregulation auf allen Verarbeitungsstufen (Peripherie, BO sowie Neokortex) zu einer Potenzierung der Hypersensitivität führt. Bei erhöhter Sensitivität wäre es denkbar, dass die Gerüche auch als intensiver empfunden werden (gesteigerte Erregung der Mitralzellen durch weniger Inhibition). Da Salienz-Bewertung auch von der Stimulusintensität beeinflusst wird (Downar et al., 2002), könnte somit postuliert werden, dass Kinder mit einer Hypersensitivität gegenüber olfaktorischen Stimuli diese auch als salienter empfinden. Ein ähnlicher Mechanismus konnte bei Musikern gezeigt werden: Hier führt die gesteigerte auditorische Expertise durch Training zu einer verstärkten Konnektivität zwischen Salienz-Netzwerk und Temporoparietaler Junktion (Luo et al., 2014). Außerdem konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Signaltransduktion olfaktorischer BO-Neurone und Salienz-Bewertung nachgewiesen werden (anhand eines Bienenmodells) (Cleland & Linster, 2002). Somit könnte es über einen Rückkopplungs-Mechanismus zu einer Verstärkung zwischen Sensitivität und Salienz-Bewertung und somit einer stärkeren Ausprägung der kortikalen Veränderung bei olfaktorischen Gerüchen im Vergleich zu anderen Sinnesmodalitäten

kommen. Die Plastizität des olfaktorischen Systems besteht auch auf der Ebene des Neuroepitheliums. Hier wird top-down gesteuerte Proliferation von neuen Rezeptoren induziert (Jones et al., 2008). Sensorische Information der Peripherie wird im olfaktorischen System ohne Vorverarbeitung und Filterung im Thalamus an den primären sensorischen Kortex projiziert. Das Salienz-System vermag somit über einen direkteren Weg als bei anderen Sinnesmodalitäten einen Einfluss auf die sensorische Reizverarbeitung zu nehmen. Es wird somit postuliert, dass die verstärkte Ausprägung des Gruppeneffektes in der olfaktorischen Domäne im Vergleich zur trigeminalen induziert wird durch a) die besondere Plastizität des olfaktorischen Systems, welche eine selektive Hypersensitivität gegenüber olfaktorischen Stimuli verursacht b) die starke Vulnerabilität gegenüber dopaminerger Dysfunktion auf allen Verarbeitungsstufen sowie c) durch direktere Verbindung zwischen Reiz und Top-Down-Modulation.

Veränderungen der sensorischen Reizintegration und Ausprägung der Psychopathologie

Um zu überprüfen, ob ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß von Aufmerksamkeitsproblematik und der neuronalen Verarbeitung olfaktorischer Stimuli besteht, wurden die Rohwerte der CBCL-Skala Aufmerksamkeitsprobleme mit den individuellen Beta-Schätzwerten des aus dem Kontrast Patienten > Probanden resultierenden Peak-Voxel (anteriore Insula) über beide Gruppen hinweg korreliert. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Die Korrelationskoeffizienten bei separater Betrachtung der Gruppen waren nicht signifikant, wiesen aber beide einen positiven Wert auf und zeigten keinen signifikanten Gruppenunterschied (Fisher Z-Score). Die Aufmerksamkeitsprobleme korrelierten ebenfalls mit den PPI-Werten des ACC. Die Korrelationsergebnisse stützen den vermuteten Zusammenhang zwischen Veränderungen in der Reizintegration und der ADHS-typischen Symptomatik. So könnte spekuliert werden, dass eine Über-Erregbarkeit des Salienz-Netzwerkes und somit eine Missattribution der Relevanz von Umweltreizen zu erhöhter Distraktibilität und dies zu Unaufmerksamkeit führt, wie bereits von anderen Arbeitsgruppen vermutet (Aboitiz et al., 2014; Yu, 2013; Ji et al., 2014).

Hyperaktivierungen der anterioren Insula werden auch mit Angststörungen assoziiert (Paulus & Stein, 2006; Stein et al., 2007). Häufig geht ADHS mit komorbider Ängstlichkeit einher. In der vorliegenden Studie wurde jedoch keine Angstdiagnostik durchgeführt, bzw. wurde das Vorliegen einer komorbiden Angststörung mittels K-SADS-PL ausgeschlossen. Allerdings zeigten die Kinder mit einer ADHS im Vergleich zu den gesunden Probanden

signifikant erhöhte CBCL-Skalenwerte des Items „Angst/Depressivität“. Die T-Werte liegen durchschnittlich jedoch noch nicht im pathologisch auffälligen Bereich (ADHS = 62,7; Probanden = 50,9). Dieser beginnt erst ab einem T-Wert von 70, zwischen 65 und 69 spricht man von einem Grenzbereich. Trotzdem wurde überprüft, ob zwischen der Aktivierung der anterioren Insula und den individuellen CBCL-Skalenwerten Angst/Depressivität ein Zusammenhang besteht. Die Korrelation wurde über beide Gruppen hinweg nicht signifikant. Dies deutet darauf hin, dass die Insula-Hyperaktivität der ADHS-Patienten stärker mit dem Grad der Unaufmerksamkeit als der Ängstlichkeit zusammenhängt.

Eignung der Menthol-Vergleichsbedingung

Trigeminale Reize konvergieren erst nach Verschaltung im Thalamus mit olfaktorischer Information im PIR. Der Thalamus steht in enger Verbindung zu den Strukturen des Salienz-Netzwerkes (Seeley et al., 2007). Die sensorische Information wird bei anderen Sinnesmodalitäten vor Detektion durch das Salienz-Netzwerk erst im Thalamus vorverarbeitet. Hierbei existieren zwei Transmissions-Pfade: Die Information wird entweder direkt vom Thalamus an Insula und ACC gesendet oder vom Thalamus aus erst in den primären sensorischen Kortex (Liang, Mouraux & Iannetti 2013; Menon & Uddin, 2010). Somit könnte spekuliert werden, dass der fPIR als Seed-Region für die Analyse trigeminaler Verarbeitung weniger geeignet ist. Es wurde daher in einer Zusatzanalyse eine PPI mit dem rechten Thalamus als Seed-Region unter der Bedingung Menthol durchgeführt: Entgegen der Hypothese, dass im PPI-Gruppenkontrast Patienten > Probanden hier ebenfalls Cluster im Salienz-Netzwerk evident werden würden, zeigten sich nur einige kleine Cluster in klassisch olfaktorischen Strukturen, zum Beispiel bilateral in der Amygdala, dem Hippokampus, OFC aber auch im Hirnstamm. Der rechte Thalamus ist für eine Seed-Region einer PPI-Analyse recht groß und durch zahlreiche Kerngebiete funktionell wenig spezialisiert. Das Auftreten vieler kleinerer Cluster lässt auf eine geringe Power der Analyse schließen. Es kann somit keine eindeutige Aussage zur Konnektivität des Thalamus zum Salienz-Netzwerk bei trigeminaler Stimulation getroffen werden. Die Cluster in der Amygdala etc. deuten jedoch darauf hin, dass der Thalamus während Inhalation von Menthol bei den Patienten eine verstärkte Kommunikation zu den sekundären und tertiären Strukturen des olfaktorischen Kortex aufweist. Diese Strukturen verarbeiten bekanntermaßen auch trigeminale Reize (Albrecht et al., 2010).

Problematisch bei Interpretation der Unterschiede zwischen olfaktorischer und trigeminaler Verarbeitung ist, dass die Eignung von Menthol als Stimulanz des trigeminalen Systems

nicht bestätigt werden konnte. Somit ist nicht klar, ob die ebenfalls bei Menthol beobachteten Veränderungen in der Konnektivität zum Salienz-System als Beweis eines multimodalen, d.h. sowohl olfaktorischen als auch trigeminalen Mechanismus dienen. Allerdings besteht Grund zur Annahme, dass Menthol tatsächlich trigeminal verarbeitet wurde, da dieser Chemostimulus in der Literatur als von starker trigeminaler Eigenschaft beschrieben wird (Frasnelli & Hummel, 2003; Laska et al., 1997) und durch die differenzielle Reichleistung gegenüber PEA und Menthol (Scholz-Hehn, 2016) von unterschiedlichen Verareittungssystemen ausgegangen werden kann. Gerade der Umstand, dass Menthol eben nicht dieselben neuronalen Veränderungen bei ADHS evozierte wie PEA, spricht dafür, dass Menthol anders verarbeitet wurde als der rein olfaktorische Stimulus.

6.3 Limitationen und Ausblick

Das Studium der olfaktorischen Wahrnehmung mittels fMRT wird erschwert durch eine hohe interindividuelle Variabilität, schwache Aktivierungen und ein schlechtes Kontrast-Rausch-Verhältnis (Morrot et al., 2013). Außerdem haben PPI-Analysen den Nachteil, dass sie von relativ geringer statistischer Power sind und somit das Risiko von Beta-Fehlern, d.h. falsch negativen Ergebnissen, bergen (O'Reilly et al., 2012). Die Daten der vorliegenden Studie basieren zusätzlich auf einer recht geringe Gruppengröße. Dies ließ sich in Anbetracht der Abwägung zwischen zeitlich begrenztem Aufwand und der Rekrutierung der sehr speziellen Patientengruppe (MPH-naive ADHS-Patienten) nicht vermeiden. All diese Faktoren spielten eine Rolle, als entschieden wurde, das Signifikanzniveau der fMRT-Analysen relativ liberal zu halten. Da es sich bei der vorliegenden Studie um einen ersten Einblick in die Verarbeitung chemosensorischer Information mittels fMRT bei ADHS handelt, sollte das Risiko von übersehenden Effekten minimiert werden (während das Risiko falsch-positiver Ergebnisse natürlich auch gering gehalten werden musste). Es wurde eine Signifikanzschwelle von $p = 0,005$ bei minimaler Clustergröße von 20 Voxel gewählt (kombinierte Intensitäts- und Cluster-Schwelle). Es wurde zu Gunsten der Vermeidung von Beta-Fehlern auf eine FWE-Korrektur oder FDR-Korrektur bei der Gesamthirnanalyse verzichtet. Lieberman und Cunningham (2009) berechneten, dass eine Schwelle von $p < 0,005$ kombiniert mit einer minimalen Clustergöße von 10 Voxel eine annehmbare Balance zwischen Alpha- und Beta-Fehlern schafft. Dies impliziert allerdings anschließende Replikationen. Die fMRT-Ergebnisse der vorliegenden Studie basieren zwar auf diesem relativ niedrigen Signifikanzniveau, allerdings zeichnen sich die wichtigsten Aktivierungen und PPI-Cluster durch biologische Plausibilität sowie (vor allem in der PPI) eine Bilateralität

der Cluster aus, was ein zufälliges Auftreten äußerst unwahrscheinlich macht. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind trotzdem nur als Basis für weitere Studien zu diesem Thema zu sehen, wobei Replikationen bei einer höheren Gruppengröße durchgeführt werden sollten. Eine größere Stichprobe hätte außerdem den Vorteil, dass Veränderungen im System der chemosensorischen Reizverarbeitung in Abhängigkeit der ADHS-Subtypen betrachtet werden könnten.

Eine weitere Limitation der Studie ist die Eignung von Menthol als trigeminaler Vergleichs-Stimulus. So fand sich keine selektive Aktivierung des somatosensorischen Kortex bei Stimulation mit Menthol. Vielmehr zeigten sich im Kontrast Reinluft > Menthol (über beide Gruppen) Mehraktivierung im somatosensorischen Kortex. Hierbei wäre die Anwendung eines Atemgurtes zur Klärung dieses Effektes hilfreich gewesen (Evtl. wurde bei Reinluft stärker inhaliert). Eine Abgrenzung des trigeminalen vom olfaktorischen System wäre insofern wünschenswert gewesen, als dass klare Aussagen über die Multimodalität der beobachteten neuronalen Veränderungen getroffen werden sollten. In Folgestudien wäre es daher sinnvoll, systematisch zu überprüfen, ob Menthol wirklich einen kühlenden oder stechenden Eindruck in der eingesetzten Konzentration evoziert (zum Beispiel in Form einer Likert-Skala). Eine Alternative zu Menthol wäre außerdem das rein trigeminale, aber geruchslose CO².

Um die Kommunikation bei ADHS zwischen trigeminalem System und Salienz-Netzwerk eindeutig zu klären, sollte bei einer zukünftigen Untersuchung unbedingt eine Konnektivitätsanalyse des somatosensorischen Kortex bei Stimulation mit einem stark trigeminalen Reiz (CO₂) durchgeführt werden. Pannekoek und Kollegen (2013) vermochten eine erhöhte Konnektivität zwischen dem somatosensorischen Kortex und dem Salienz-Netzwerk bei Panik-Patienten nachzuweisen. Die in der vorliegenden Studie herangezogenen Analysen brachten uneindeutige Ergebnisse - womöglich aufgrund einer suboptimalen Wahl der Seed-Region.

Zukünftige Analysen sollten außerdem beleuchten, ob die Veränderungen in der Chemosensorik (bzgl. olfaktorischer Schwelle, BO-Volumen sowie funktionelle Aktivierungen/Konnektivität) entwicklungsbedingt nur bei Kindern auftreten, oder ob die Geruchswahrnehmung auch für Erwachsene mit ADHS einen potentiellen Biomarker darstellt.

In der vorliegenden Studie wurden die Ursachen der Veränderungen bei der ADHS-Chemosensorik im dopaminergen System vermutet. Diese Spekulationen basierten jedoch auf theoretischen Überlegungen und wurden nicht empirisch analysiert. Die Rolle von Dopamin sollte zukünftig durch den Vergleich zwischen medikamenten-naiven Probanden und Patienten mit jahrelanger, konstanter MPH-Therapie evaluiert werden. Außerdem wäre eine PET-Studie mit einem Dopamin-Tracer sinnvoll, wenn es um die Klärung der Frage zum Vorliegen dopaminerger Veränderungen im BO oder in höher kortikalen Regelkreisen geht.

7 Literaturverzeichnis

Aboitiz, F., Ossandon, T., Zamorano, F., Palma, B., & Carrasco, X. (2014). Irrelevant stimulus processing in ADHD: catecholamine dynamics and attentional networks. *Frontiers in Psychology*, 5, 183.

Akutagava-Martins, G. C., Salatino-Oliveira, A., Kieling, C. C., Rohde, L. A., & Hutz, M. H. (2013). Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: current findings and future directions. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13(4), 435–445.

Albrecht, J., Kopietz, R., Frasnelli, J., Wiesmann, M., Hummel, T., & Lundstrom, J. N. (2010). The neuronal correlates of intranasal trigeminal function-an ALE meta-analysis of human functional brain imaging data. *Brain Research Reviews*, 62(2), 183–196.

Albrecht, J. & Wiesmann, M. (2006). Das olfaktorische System des Menschen: Anatomie und Physiologie. *Nervenarzt*, 77, 931–939.

Allman, J. M., Watson, K. K., Tetreault, N. A., & Hakeem, A. Y. (2005). Intuition and autism: a possible role for Von Economo neurons. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(8), 367–373.

Amaro, E. J., & Barker, G. J. (2006). Study design in fMRI: basic principles. *Brain and Cognition*, 60(3), 220–232.

American Psychiatric Association. (1996). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen*. (Vol. DSM-IV). Göttingen-Bern-Toronto-Seattle: Hogrefe.

Anderson, A. K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D. G., Glover, G., et al. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience*, 6(2), 196–202.

Arnett, A. B., Pennington, B. F., Willcutt, E. G., DeFries, J. C., & Olson, R. K. (2015). Sex differences in ADHD symptom severity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 56(6), 632–639.

Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, 38(1), 95–113.

- Attems, J., Walker, L., & Jellinger, K. A. (2014). Olfactory bulb involvement in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathologica*, 127(4), 459–475. 7
- Baeyens, D., Roeyers, H., Demeyere, I., Verte, S., Hoebeke, P., & Vande Walle, J. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a risk factor for persistent nocturnal enuresis in children: a two-year follow-up study. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 94(11), 1619–1625.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1).
- Benarroch, E. E. (2010). Olfactory system: functional organization and involvement in neurodegenerative disease. *Neurology*, 75(12), 1104–1109.
- Ben-Sasson, A., Soto, T. W., Heberle, A. E., Carter, A. S., & Briggs-Gowan, M. J. (2014). Early and Concurrent Features of ADHD and Sensory Over-Responsivity Symptom Clusters. *Journal of Attention Disorders*.
- Beucke, J. C., Kaufmann, C., Linnman, C., Gruetzmann, R., Endrass, T., Deckersbach, T., et al. (2012). Altered cingulostriatal coupling in obsessive-compulsive disorder. *Brain Connectivity*, 2(4), 191–202.
- Booth, J. R., Burman, D. D., Meyer, J. R., Lei, Z., Trommer, B. L., Davenport, N. D., et al. (2005). Larger deficits in brain networks for response inhibition than for visual selective attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 46(1).
- Borsook, D., Edwards, R., Elman, I., Becerra, L., & Levine, J. (2013). Pain and analgesia: the value of salience circuits. *Progress in Neurobiology*, 104, 93–105.
- Boyd, A. M., Sturgill, J. F., Poo, C., & Isaacson, J. S. (2012). Cortical feedback control of olfactory bulb circuits. *Neuron*, 76(6), 1161–1174.
- Boyle, J. A., Heinke, M., Gerber, J., Frasnelli, J., & Hummel, T. (2007). Cerebral activation to intranasal chemosensory trigeminal stimulation. *Chemical Senses*, 32(4), 343–353.
- Brand, G. (2006). Olfactory/trigeminal interactions in nasal chemoreception. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(7), 908–917.

- Broring, T., Rommelse, N., Sergeant, J., & Scherder, E. (2008). Sex differences in tactile defensiveness in children with ADHD and their siblings. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 50(2), 129–133.
- Bunzeck, N., & Duzel, E. (2006). Absolute coding of stimulus novelty in the human substantia nigra/VTA. *Neuron*, 51(3), 369–379.
- Bush, G. (2011). Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 69(12), 1160–1167.
- Buxton, R. B., Wong, E. C., & Frank, L. R. (1998). Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magnetic Resonance in Medicine*, 39(6), 855–864.
- Castellanos, F. X., Margulies, D. S., Kelly, C., Uddin, L. Q., Ghaffari, M., Kirsch, A., et al. (2008). Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 63(3), 332–337.
- Cattell, P. (1940). The measurement of intelligence of infants and young children. San Antonio, TX, US, 274 pp.
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain : A Journal of Neurology*, 129(Pt 3), 564–583.
- Cleland, T. A., & Linster, C. (2002). How synchronization properties among second-order sensory neurons can mediate stimulus salience. *Behavioral Neuroscience*, 116(2), 212–221.
- Clepce, M., Gossler, A., Reich, K., Kornhuber, J., & Thuerauf, N. (2010). The relation between depression, anhedonia and olfactory hedonic estimates--a pilot study in major depression. *Neuroscience Letters*, 471(3), 139–143.
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, 58(3), 306–324.
- Cremers, H. R., Veer, I. M., Spinhoven, P., Rombouts, S. A. R. B., & Roelofs, K. (2014). Neural sensitivity to social reward and punishment anticipation in social anxiety disorder. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 439.

- Crosbie, J., Arnold, P., Paterson, A., Swanson, J., Dupuis, A., Li, X., et al. (2013). Response inhibition and ADHD traits: correlates and heritability in a community sample. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 41(3).
- Davies, P. L., Chang, W.-P., & Gavin, W. J. (2009). Maturation of sensory gating performance in children with and without sensory processing disorders. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 72(2), 187–197.
- Delmo, C., Weiffenbach, O., Gabriel, M., Stadler, C. & Poustka, F. (2001). *Diagnostisches Interview Kiddie-SADS-Present and Lifetime Version (KSADS-PL)* (Vol. 5.). Frankfurt/M.
- De Wijk, R. A., Vaessen, W., Heidema, J. & Köster, E. P. (1996). An injection olfactometer for humans and a new method for the measurement of the shape of the olfactory pulse. *Behavior research methods, instruments, & computers*, 28, 383–91.
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135–168.
- Di Martino, A., Ross, K., Uddin, L. Q., Sklar, A. B., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2009). Functional brain correlates of social and nonsocial processes in autism spectrum disorders: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 65(1), 63–74.
- Döpfner, M., Plück, J., Bölte, S., Lenz, K., Melchers, P. & Heim, K. (1998). *Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen; deutsche Bearbeitung der Child Behavior Checklist (CBCL/4-18). Einführung und Anleitung zur Handauswertung mit deutschen Normen* (Vol.2). Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik (KJFD).
- Doty, R. L. (2012). Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiology of Disease*, 46(3), 527–552.
- Downar, J., Crawley, A. P., Mikulis, D. J., & Davis, K. D. (2002). A cortical network sensitive to stimulus salience in a neutral behavioral context across multiple sensory modalities. *Journal of Neurophysiology*, 87(1), 615–620.
- Dowson, J. H., McLean, A., Bazanis, E., Toone, B., Young, S., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2004). Impaired spatial working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity

disorder: comparisons with performance in adults with borderline personality disorder and in control subjects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(1).

Dunn, W. & Bennett, D. (2002). Patterns of Sensory Processing in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Occupation, Participation and Health*, 22, 14-15.

Durston, S. (2003). A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 9(3), 184–195.

Durston, S. (2010). Imaging genetics in ADHD. *NeuroImage*, 53(3), 832–838.

Durston, S., de Zeeuw, P., & Staal, W. G. (2009). Imaging genetics in ADHD: a focus on cognitive control. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(5), 674–689.

Durston, S., Fossella, J. A., Casey, B. J., Hulshoff Pol, H. E., Galvan, A., Schnack, H. G., et al. (2005). Differential effects of DRD4 and DAT1 genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention deficit hyperactivity disorder, their unaffected siblings, and controls. *Molecular Psychiatry*, 10(7), 678–685.

Ellison-Wright, I., & Bullmore, E. (2010). Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 117(1), 1–12.

Faraone, S. V., Doyle, A. E., Mick, E., & Biederman, J. (2001). Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 158(7), 1052–1057.

Faraone, S. V., & Mick, E. (2010). Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 33(1), 159–180.

Fassbender, C., Zhang, H., Buzy, W. M., Cortes, C. R., Mizuiri, D., Beckett, L., & Schweitzer, J. B. (2009). A lack of default network suppression is linked to increased distractibility in ADHD. *Brain Research*, 1273, 114–128.

Feifel, D., Minassian, A., & Perry, W. (2009). Prepulse inhibition of startle in adults with ADHD. *Journal of Psychiatric Research*, 43(4), 484–489.

Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional

networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27), 9673–9678.

Frasnelli, J., & Hummel, T. (2003). Age-related decline of intranasal trigeminal sensitivity: is it a peripheral event? *Brain Research*, 987(2), 201–206.

Freeman, R. D. (2007). Tic disorders and ADHD: answers from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 16 Suppl 1, 15–23.

Gansler, D. A., Fucetola, R., Kregel, M., Stetson, S., Zimering, R., & Makary, C. (1998). Are there cognitive subtypes in adult attention deficit/hyperactivity disorder? *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 186(12), 776–781.

Garcia-Cabezas, M. A., & Barbas, H. (2014). A direct anterior cingulate pathway to the primate primary olfactory cortex may control attention to olfaction. *Brain Structure & Function*, 219(5), 1735–1754.

Geissler, A., Gartus, A., Foki, T., Tahamtan, A. R., Beisteiner, R., & Barth, M. (2007). Contrast-to-noise ratio (CNR) as a quality parameter in fMRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, 25(6), 1263–1270.

Ghanizadeh, A. (2009). Screening signs of auditory processing problem: does it distinguish attention deficit hyperactivity disorder subtypes in a clinical sample of children? *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 73(1), 81–87.

Ghanizadeh, A. (2011). Sensory processing problems in children with ADHD, a systematic review. *Psychiatry Investigation*, 8(2), 89–94.

Ghanizadeh, A., Bahrani, M., Miri, R., & Sahraian, A. (2012). Smell identification function in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Investigation*, 9(2), 150–153.

Gray, C. M., & Skinner, J. E. (1988). Centrifugal regulation of neuronal activity in the olfactory bulb of the waking rabbit as revealed by reversible cryogenic blockade. *Experimental Brain Research*, 69(2), 378–386.

Hässler, F. & Thome, J. (2012). Intelligenzminderung und ADHS. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 40 (2), 2012, 83–94.

Han, S. W., & Marois, R. (2014). Functional fractionation of the stimulus-driven attention network. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(20), 6958–6969.

Hart, H., Chantiluke, K., Cubillo, A. I., Smith, A. B., Simmons, A., Brammer, M. J., et al. (2014). Pattern classification of response inhibition in ADHD: toward the development of neurobiological markers for ADHD. *Human Brain Mapping*, 35(7), 3083–3094.

Hegg, C. C., & Lucero, M. T. (2004). Dopamine reduces odor- and elevated-K(+)-induced calcium responses in mouse olfactory receptor neurons in situ. *Journal of Neurophysiology*, 91(4).

Holstein, D. H., Vollenweider, F. X., Geyer, M. A., Csomor, P. A., Belser, N., & Eich, D. (2013). Sensory and sensorimotor gating in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Psychiatry Research*, 205(1-2), 117–126.

Huart, C., Rombaux, P., & Hummel, T. (2013). Plasticity of the human olfactory system: the olfactory bulb. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 18(9), 11586–11600.

Huettel, S. A., Song, A. W. & McCarthy, G. (2009). *Functional magnetic resonance imaging. Second edition*. Sinauer associates, inc. Sunderland USA

Huisman, E., Uylings, H. B. M., & Hoogland, P. V. (2004). A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 19(6), 687–692.

Hummel, T., Doty, R. L., & Yousem, D. M. (2005). Functional MRI of intranasal chemosensory trigeminal activation. *Chemical Senses*, 30 Suppl 1, i205–206.

Hummel, T., Iannilli, E., Frasnelli, J., Boyle, J., & Gerber, J. (2009). Central processing of trigeminal activation in humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1170, 190–195.

Hummel, T., & Livermore, A. (2002). Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 75(5), 305–313.

- Hummel, T., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Schaal, B., & Buschhüter, D. (2011). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function in children and adolescents. *Experimental Brain Research*, 214(2), 285–291.
- Ivanov, I., Liu, X., Clerkin, S., Schulz, K., Fan, J., Friston, K., et al. (2014). Methylphenidate and brain activity in a reward/conflict paradigm: role of the insula in task performance. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(6), 897–906.
- Johnson, D. M., Illig, K. R., Behan, M., & Haberly, L. B. (2000). New features of connectivity in piriform cortex visualized by intracellular injection of pyramidal cells suggest that ‘primary’ olfactory cortex functions like ‘association’ cortex in other sensory systems. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(18), 6974–6982.
- Jones, S. V., Choi, D. C., Davis, M., & Ressler, K. J. (2008). Learning-dependent structural plasticity in the adult olfactory pathway. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(49), 13106–13111.
- Karsz, F. R., Vance, A., Anderson, V. A., Brann, P. G., Wood, S. J., Pantelis, C., & Brewer, W. J. (2008). Olfactory impairments in child attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(9), 1462–1468.
- Kirk-Smith, M. D., Van Toller, C., & Dodd, G. H. (1983). Unconscious odour conditioning in human subjects. *Biological Psychology*, 17(2-3), 221–231.
- Ko, J. H., Ptito, A., Monchi, O., Cho, S. S., Van Eimeren, T., Pellecchia, G., et al. (2009). Increased dopamine release in the right anterior cingulate cortex during the performance of a sorting task: a [11C]FLB 457 PET study. *NeuroImage*, 46(2), 516–521.
- Könnecke, K. Zustandsabhängig erlernte Wertzuschreibung beim Erwerb von Nahrungspräferenzen: Einfluss auf Verhalten und neuronale Verarbeitungsprozesse. Kiel, 2010.
- Konrad, K., & Eickhoff, S. B. (2010). Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping*, 31(6), 904–916.

- Konrad, K., Neufang, S., Hanisch, C., Fink, G. R., & Herpertz-Dahlmann, B. (2006). Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 59(7), 643–651.
- Krebs, R. M., Heipertz, D., Schuetze, H., & Duzel, E. (2011). Novelty increases the mesolimbic functional connectivity of the substantia nigra/ventral tegmental area (SN/VTA) during reward anticipation: Evidence from high-resolution fMRI. *NeuroImage*, 58(2), 647–655.
- Lane, S. J., Reynolds, S., & Thacker, L. (2010). Sensory Over-Responsivity and ADHD: Differentiating Using Electrodermal Responses, Cortisol, and Anxiety. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 4, 8.
- Laska, M., Distel, H., & Hudson, R. (1997). Trigeminal perception of odorant quality in congenitally anosmic subjects. *Chemical Senses*, 22(4), 447–456.
- Lazarov, N. E. (2012). *The Neurochemical Anatomy of Trigeminal Primary Afferent Neurons*. DOI: 10.5772/34852
- Lehmkuhl, G., Frölich, J., Sevecke, K., Döpfner, M. (2009). *Aufmerksamkeitsdefizit/-Hyperaktivitätsstörung im Kinder-, Jugend- und Erwachsenenalter. 3. Auflage*. Uni-Med Verlag AG, Bremen.
- Levy, D. A., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2004). Impaired odor recognition memory in patients with hippocampal lesions. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 11(6), 794–796.
- Liang, M., Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2013). Bypassing primary sensory cortices--a direct thalamocortical pathway for transmitting salient sensory information. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 23(1), 1–11.
- Lieberman, M. D., & Cunningham, W. A. (2009). Type I and Type II error concerns in fMRI research: re-balancing the scale. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 4(4), 423–428.
- Lindquist, M. A. (2008). The Statistical Analysis of fMRI Data. *Statistical Science*, 23 (4), 439-464.

- Lombion, S., Comte, A., Tatu, L., Brand, G., Moulin, T., & Millot, J.-L. (2009). Patterns of cerebral activation during olfactory and trigeminal stimulations. *Human Brain Mapping*, 30(3), 821–828.
- Lopez-Larson, M. P., King, J. B., Terry, J., McGlade, E. C., & Yurgelun-Todd, D. (2012). Reduced insular volume in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*, 204(1), 32–39.
- Lorig, T. S., Elmes, D. G., Zald, D. H. & Pardo, J. V. (1999). A computer-controlled olfactometer for fMRI and electrophysiological studies of olfaction. *Behavior research methods, instruments, & computers*, 31, 370-5.
- Lotsch, J., Walter, C., Felden, L., Noth, U., Deichmann, R., & Oertel, B. G. (2012). The human operculo-insular cortex is pain-preferentially but not pain-exclusively activated by trigeminal and olfactory stimuli. *PloS One*, 7(4), e34798.
- Lui, M., & Tannock, R. (2007). Working memory and inattentive behaviour in a community sample of children. *Behavioral and Brain Functions : BBF*, 3.
- Luman, M., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A. (2005). The impact of reinforcement contingencies on AD/HD: a review and theoretical appraisal. *Clinical Psychology Review*, 25(2).
- Luo, C., Tu, S., Peng, Y., Gao, S., Li, J., Dong, L., et al. (2014). Long-term effects of musical training and functional plasticity in salience system. *Neural Plasticity*, 2014, 180138.
- Mai, J. K., Assheuer, J. & Paxinos, G. (2004). *Atlas of the human brain. 2nd Edition*. Elsevier Academic Press; Amsterdam: 2004.
- Mandairon, N., & Linster, C. (2009). Odor perception and olfactory bulb plasticity in adult mammals. *Journal of Neurophysiology*, 101(5), 2204–2209.
- Mangeot, S. D., Miller, L. J., McIntosh, D. N., McGrath-Clarke, J., Simon, J., Hagerman, R. J., & Goldson, E. (2001). Sensory modulation dysfunction in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43(6), 399–406.
- Matthews, M., Nigg, J. T., & Fair, D. A. (2014). Attention deficit hyperactivity disorder. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 16, 235–266.

- McBurnett, K., & Pfiffner, L. J. (2009). Treatment of aggressive ADHD in children and adolescents: conceptualization and treatment of comorbid behavior disorders. *Postgraduate Medicine*, 121(6), 158–165.
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 483–506.
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure & Function*, 214(5-6), 655–667.
- Micoulaud-Franchi, J.-A., Lopez, R., Vaillant, F., Richieri, R., El-Kaim, A., Bioulac, S., et al. (2015). Perceptual abnormalities related to sensory gating deficit are core symptoms in adults with ADHD. *Psychiatry Research*, 230(2), 357–363.
- Miller, L. J., Anzalone, M. E., Lane, S. J., Cermak, S. A., & Osten, E. T. (2007). Concept evolution in sensory integration: a proposed nosology for diagnosis. *The American Journal of Occupational Therapy : Official Publication of the American Occupational Therapy Association*, 61(2), 135–140.
- Montoya, A., Colom, F., & Ferrin, M. (2011). Is psychoeducation for parents and teachers of children and adolescents with ADHD efficacious? A systematic literature review. *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 26(3), 166–175.
- Morrot, G., Bonny, J.-M., Lehallier, B., & Zanca, M. (2013). fMRI of human olfaction at the individual level: interindividual variability. *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, 37(1), 92–100.
- Murphy, K., Bodurka, J., & Bandettini, P. A. (2007). How long to scan? The relationship between fMRI temporal signal to noise ratio and necessary scan duration. *NeuroImage*, 34(2), 565–574.
- Murphy, K. R., Barkley, R. A., & Bush, T. (2001). Executive functioning and olfactory identification in young adults with attention deficit-hyperactivity disorder. *Neuropsychology*, 15(2), 211–220.

- Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P., & Hummel, T. (2010). Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, 169(1), 415–421.
- Neuman, R. J., Lobos, E., Reich, W., Henderson, C. A., Sun, L.-W., & Todd, R. D. (2007). Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biological Psychiatry*, 61(12), 1320–1328.
- Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D. C., & Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 12(2), 241–268.
- O'Connor, S., & Jacob, T. J. C. (2008). Neuropharmacology of the olfactory bulb. *Current Molecular Pharmacology*, 1(3), 181–190.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(24), 9868–9872.
- O'Keeffe, G. C., Barker, R. A., & Caldwell, M. A. (2009). Dopaminergic modulation of neurogenesis in the subventricular zone of the adult brain. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, 8(18), 2888–2894.
- O'Reilly, J. X., Woolrich, M. W., Behrens, T. E. J., Smith, S. M., & Johansen-Berg, H. (2012). Tools of the trade: psychophysiological interactions and functional connectivity. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7(5), 604–609.
- Pannekoek, J. N., Veer, I. M., van Tol, M.-J., van der Werff, S. J. A., Demenescu, L. R., Aleman, A., et al. (2013). Aberrant limbic and salience network resting-state functional connectivity in panic disorder without comorbidity. *Journal of Affective Disorders*, 145(1), 29–35.
- Parush, S., Sohmer, H., Steinberg, A., & Kaitz, M. (2007). Somatosensory function in boys with ADHD and tactile defensiveness. *Physiology & Behavior*, 90(4), 553–558.
- Patel, T., Ishiuiji, Y., & Yosipovitch, G. (2007). Menthol: a refreshing look at this ancient compound. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 57(5), 873–878.

- Paulus, M. P., & Stein, M. B. (2006). An insular view of anxiety. *Biological Psychiatry*, 60(4), 383–387.
- Pause, B. M., Miranda, A., Goder, R., Aldenhoff, J. B., & Ferstl, R. (2001). Reduced olfactory performance in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 35(5), 271–277.
- Pause, B. M., Lembcke, J., Reese, I., Hinze-Selch, D., Aldenhoff J. B. & Ferstl, R. (2005). Reduzierte geruchliche Sensitivität bei Psychopharmaka-freien Patienten mit Major Depression. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 34 (2), 79–85.
- Petersen, S. E., Fox, P. T., Posner, M. I., Mintun, M., & Raichle, M. E. (1988). Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature*, 331(6157), 585–589.
- Plichta, M. M., Vasic, N., Wolf, R. C., Lesch, K.-P., Brummer, D., Jacob, C., et al. (2009). Neural hyporesponsiveness and hyperresponsiveness during immediate and delayed reward processing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 65(1), 7–14.
- Poellinger, A., Thomas, R., Lio, P., Lee, A., Makris, N., Rosen, B. R., & Kwong, K. K. (2001). Activation and habituation in olfaction--an fMRI study. *NeuroImage*, 13(4), 547–560.
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 164(6), 942–948.
- Prehn-Kristensen, A., Wiesner, C., Bergmann, T. O., Wolff, S., Jansen, O., Mehdorn, H. M., et al. (2009). Induction of empathy by the smell of anxiety. *PloS One*, 4(6).
- Purushothaman, G., Marion, R., Li, K., & Casagrande, V. A. (2012). Gating and control of primary visual cortex by pulvinar. *Nature Neuroscience*, 15(6), 905–912.
- Rasch, B., Buchel, C., Gais, S., & Born, J. (2007). Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science (New York, N.Y.)*, 315(5817), 1426–1429.
- Renner, B., & Schreiber, K. (2012). Olfactory and trigeminal interaction of menthol and nicotine in humans. *Experimental Brain Research*, 219(1), 13–26.

- Renner, T.J., Gerlach, M., Romanos, M., Herrmann, M., Reif, A., Fallgatter, A.J. & Lesch, K.-P. (2008). Neurobiologie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms. *Nervenarzt*
- Reynolds, S., & Lane, S. J. (2008a). Diagnostic validity of sensory over-responsivity: a review of the literature and case reports. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(3), 516–529.
- Reynolds, S., & Lane, S. J. (2008b). Diagnostic validity of sensory over-responsivity: a review of the literature and case reports. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(3), 516–529.
- Rolls, E. T., Kringelbach, M. L., & de Araujo, I. E. T. (2003). Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *The European Journal of Neuroscience*, 18(3), 695–703.
- Romanos, M., Renner, T. J., Schecklmann, M., Hummel, B., Roos, M., von Mering, C., et al. (2008). Improved odor sensitivity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 64(11), 938–940.
- Royet, J. P., Hudry, J., Zald, D. H., Godinot, D., Gregoire, M. C., Lavenne, F., et al. (2001). Functional neuroanatomy of different olfactory judgments. *NeuroImage*, 13(3), 506–519.
- Rubia, K., Halari, R., Cubillo, A., Mohammad, A.-M., Brammer, M., & Taylor, E. (2009). Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology*, 57(7-8), 640–652.
- Savic, I. (2002). Brain imaging studies of the functional organization of human olfaction. *The Neuroscientist : A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 8(3), 204–211.
- Savic, I., Gulyas, B., & Berglund, H. (2002). Odorant differentiated pattern of cerebral activation: comparison of acetone and vanillin. *Human Brain Mapping*, 17(1), 17–27.
- Savic, I., Gulyas, B., Larsson, M., & Roland, P. (2000). Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron*, 26(3), 735–745.

Schachar, R. (2014). Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Recent Updates and Future Prospects. *Current Developmental Disorder Reports*, 1:41–49

Schecklmann, M., Schaldecker, M., Aucktor, S., Brast, J., Kirchgassner, K., Muhlberger, A., et al. (2011). Effects of methylphenidate on olfaction and frontal and temporal brain oxygenation in children with ADHD. *Journal of Psychiatric Research*, 45(11), 1463–1470.

Schecklmann, M., Schenk, E., Maisch, A., Kreiker, S., Jacob, C., Warnke, A., et al. (2011). Altered frontal and temporal brain function during olfactory stimulation in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*, 63(2), 66–76.

Schneider, M. F., Krick, C. M., Retz, W., Hengesch, G., Retz-Junginger, P., Reith, W., & Rosler, M. (2010). Impairment of fronto-striatal and parietal cerebral networks correlates with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) psychopathology in adults - a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Psychiatry Research*, 183(1), 75–84.

Scholz-Hehn, D. Erhöhte olfaktorische Sensitivität und vergrößerte Bulbi olfaktorii bei Jungen mit ADHS. Unveröffentlichte Dissertation. Kiel, 2016.

Schweitzer, J. B., Hanford, R. B., & Medoff, D. R. (2006). Working memory deficits in adults with ADHD: is there evidence for subtype differences? *Behavioral and Brain Functions : BBF*, 2.

Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., et al. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(9), 2349–2356.

Sergeant, J. A., Geurts, H., Huijbregts, S., Scheres, A., & Oosterlaan, J. (2003). The top and the bottom of ADHD: a neuropsychological perspective. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(7), 583–592.

Seubert, J., Freiherr, J., Djordjevic, J., & Lundstrom, J. N. (2013). Statistical localization of human olfactory cortex. *NeuroImage*, 66, 333–342.

Sharma, A., & Couture, J. (2014). A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *The Annals of Pharmacotherapy*, 48(2), 209–225.

- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J. P., Greenstein, D., et al. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(49), 19649–19654.
- Shaw, P., Malek, M., Watson, B., Sharp, W., Evans, A., & Greenstein, D. (2012). Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 72(3), 191–197.
- Shepherd, G. M. (2005). Perception without a thalamus how does olfaction do it? *Neuron*, 46(2), 166–168.
- Siderowf, A., Newberg, A., Chou, K. L., Lloyd, M., Colcher, A., Hurtig, H. I., et al. (2005). [99mTc]TRODAT-1 SPECT imaging correlates with odor identification in early Parkinson disease. *Neurology*, 64(10), 1716–1720.
- Sidlauskaite, J., Sonuga-Barke, E., Roeyers, H., & Wiersema, J. R. (2015). Altered intrinsic organisation of brain networks implicated in attentional processes in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a resting-state study of attention, default mode and salience network connectivity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*.
- Skogli, E. W., Teicher, M. H., Andersen, P. N., Hovik, K. T., & Oie, M. (2013). ADHD in girls and boys--gender differences in co-existing symptoms and executive function measures. *BMC Psychiatry*, 13.
- Small, D. M., Jones-Gotman, M., Zatorre, R. J., Petrides, M., & Evans, A. C. (1997). Flavor processing: more than the sum of its parts. *Neuroreport*, 8(18), 3913–3917.
- Smith, S. M. (2004). Overview of fMRI analysis. *The British Journal of Radiology*, 77 Spec No 2, S167–175.
- Sobel, N., Prabhakaran, V., Desmond, J. E., Glover, G. H., Goode, R. L., Sullivan, E. V., & Gabrieli, J. D. (1998). Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature*, 392(6673), 282–286.
- Sonuga-Barke, E. J. S., Brandeis, D., Cortese, S., Daley, D., Ferrin, M., Holtmann, M., et al. (2013). Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses

of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *The American Journal of Psychiatry*, 170(3), 275–289.

Specht, K. Reproduzierbarkeit von funktionellen kernspintomographischen Untersuchungen zur Kartierung von Hirnfunktionen. Magdeburg, 2002.

Spencer, T. J., Biederman, J., Faraone, S. V., Madras, B. K., Bonab, A. A., Dougherty, D. D., et al. (2013). Functional genomics of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) risk alleles on dopamine transporter binding in ADHD and healthy control subjects. *Biological Psychiatry*, 74(2), 84–89.

Spencer, T. J., Biederman, J., & Mick, E. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Journal of Pediatric Psychology*, 32(6), 631–642.

Sridharan, D., Levitin, D. J., & Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(34), 12569–12574.

Stein, M. B., Simmons, A. N., Feinstein, J. S., & Paulus, M. P. (2007). Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 164(2), 318–327.

Stiensmeier-Pelster J. Schürmann M. & Duda K. (2000). *Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche DIKJ. (2. Überarbeitete und neunormierte Auflage)*. Göttingen: Hogrefe.

Swanson, J. M., Kinsbourne, M., Nigg, J., Lanphear, B., Stefanatos, G. A., Volkow, N., et al. (2007). Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychology Review*, 17(1), 39–59.

Tegelbeckers, J., Bunzeck, N., Duzel, E., Bonath, B., Flechtner, H.-H., & Krauel, K. (2015). Altered salience processing in attention deficit hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping*, 36(6), 2049–2060.

Tham, W. W. P., Stevenson, R. J., & Miller, L. A. (2009). The functional role of the medio dorsal thalamic nucleus in olfaction. *Brain Research Reviews*, 62(1), 109–126.

- Thapar, A., & Stergiakouli, E. (2008). An Overview on the Genetics of ADHD. *Xin Li Xue Bao. Acta Psychologica Sinica*, 40(10).
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2012). Abnormal functional connectivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 71(5), 443–450.
- Tomasi, D., Volkow, N. D., Wang, G. J., Wang, R., Telang, F., Caparelli, E. C., et al. (2011). Methylphenidate enhances brain activation and deactivation responses to visual attention and working memory tasks in healthy controls. *NeuroImage*, 54(4), 3101–3110.
- Treister, R., Eisenberg, E., Demeter, N., & Pud, D. (2015). Alterations in pain response are partially reversed by methylphenidate (Ritalin) in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Pain Practice : The Official Journal of World Institute of Pain*, 15(1), 4–11.
- Tripp, G., & Wickens, J. R. (2009). Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*, 57(7-8), 579–589.
- Uddin, L. Q. (2015). Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nature Reviews. Neuroscience*, 16(1), 55–61.
- Uddin, L. Q., Kelly, A. M. C., Biswal, B. B., Margulies, D. S., Shehzad, Z., Shaw, D., et al. (2008). Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD. *Journal of Neuroscience Methods*, 169(1), 249–254.
- Vaidya, C. J., Bunge, S. A., Dudukovic, N. M., Zalecki, C. A., Elliott, G. R., & Gabrieli, J. D. E. (2005). Altered neural substrates of cognitive control in childhood ADHD: evidence from functional magnetic resonance imaging. *The American Journal of Psychiatry*, 162(9), 1605–1613.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Gatley, S. J., Logan, J., Ding, Y. S., et al. (1998). Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *The American Journal of Psychiatry*, 155(10), 1325–1331.
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Kollins, S. H., Wigal, T. L., Newcorn, J. H., Telang, F., et al. (2009). Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA*, 302(10), 1084–1091.

- Waite, P. M. E. & Ashwell, K. W. S. (2004). *The Human Nervous System: Trigeminal Sensory System. Second edition*. Elsevier, USA.
- Wang, G. J., Volkow, N. D., Fowler, J. S., Ding, Y. S., Logan, J., Gatley, S. J., et al. (1995). Comparison of two pet radioligands for imaging extrastriatal dopamine transporters in human brain. *Life Sciences*, 57(14), PL187–191.
- Ward, J. (2006). *The Student's Guide to Cognitive Neuroscience. First Edition*. Psychology Press, UK.
- Watzlawik, M. (2009). Die Erfassung des Pubertätsstatus anhand der Pubertal Development Scale: Erste Schritte zur Evaluation einer deutschen Übersetzung. *Diagnostica*, 55(1), 55–56.
- Weiland, R., Macht, M., Ellgring, H., Gross-Lesch, S., Lesch, K.-P., & Pauli, P. (2011). Olfactory and gustatory sensitivity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 3(1), 53–60.
- Westermann, B., Wattendorf, E., Schwerdtfeger, U., Husner, A., Fuhr, P., Gratzl, O., et al. (2008). Functional imaging of the cerebral olfactory system in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(1), 19–24.
- Weiß, R. H. & Osterland, J. (2006). *CFT 1-R Grundintelligenztest Skala 1 – Revision*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Weiß, R. (2006). *CFT 20-R. Grundintelligenztest Skala 2. Manual*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Wiemers, U. S., Sauvage, M. M., & Wolf, O. T. (2014). Odors as effective retrieval cues for stressful episodes. *Neurobiology of Learning and Memory*, 112, 230–236.
- Wilke, M., Holland, S. K., Altaye, M., & Gaser, C. (2008). Template-O-Matic: a toolbox for creating customized pediatric templates. *NeuroImage*, 41(3), 903–913.
- Willander, J., & Larsson, M. (2006). Smell your way back to childhood: autobiographical odor memory. *Psychonomic Bulletin & Review*, 13(2), 240–244.

- Willcutt, E. G. (2012). The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 9(3), 490–499.
- Wilson, D. A., & Sullivan, R. M. (1995). The D2 antagonist spiperone mimics the effects of olfactory deprivation on mitral/tufted cell odor response patterns. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 15(8), 5574–5581.
- World Health Organisation. (1993). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10)*. Bern Göttingen Toronto (usw.): Huber.
- Yochman, A., Parush, S., & Ornoy, A. (2004). Responses of preschool children with and without ADHD to sensory events in daily life. *The American Journal of Occupational Therapy: Official Publication of the American Occupational Therapy Association*, 58(3), 294–302.
- Yu, D. (2013). Additional brain functional network in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase synchrony analysis. *PloS One*, 8(1), e54516.
- Zald, D. H., & Pardo, J. V. (1997). Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(8), 4119–4124.
- Zelano, C., Bensafi, M., Porter, J., Mainland, J., Johnson, B., Bremner, E., et al. (2005). Attentional modulation in human primary olfactory cortex. *Nature Neuroscience*, 8(1), 114–120.
- Zelano, C., Montag, J., Johnson, B., Khan, R., & Sobel, N. (2007). Dissociated representations of irritation and valence in human primary olfactory cortex. *Journal of Neurophysiology*, 97(3), 1969–1976.
- Zhang, S., & Li, C. R. (2012). Functional connectivity mapping of the human precuneus by resting state fMRI. *NeuroImage*, 59(4), 3548–3562.

8 Anhang

A Telefoninterview

Telefon-Checkliste Vpn, fMRT_Geruch/Habenular_ADHS	Datum	Vp-Nr. <small>(Heute!)</small>
---	-------	-----------------------------------

Patient ☐ Kontrolle ☐

Kontakt durch: _____

Name Eltern: _____ Name Kind: _____

Adresse: _____ Telefonnummer: _____ / _____

Geb.-Datum: _____ Alter: _____ (7 – 12 Jahre) Geschlecht: m Händigkeit: ☐ li. ☐ beid. ☐ re.

Schulart: ☐ Gym. ☐ Real. ☐ Haupt. ☐ Ges. ☐ Sond. Klasse: ____ Leistungen (Ø letztes Zeugnis): _____ *

Schulprobleme: ☐ ja welche? _____ ☐ nein
(LRS?)

Sonst. Emot. Probleme: ☐ ja welche? _____ ☐ nein
(Verhaltensauffälligkeiten, psychische Störungen, Traumata, Depressionen)

Akute Erkrankungen/ Atemwege ☐ ja welche? _____ ☐ nein
(akute Erkrankung Atemwege)

Chronische Erkrankungen / Atemwege? ☐ ja welche? _____ ☐ nein
(Gehirnschüttung, Tumor, Wahrnehmungsstörungen, Schilddrüse, Diabetes, Allergien, chron. Erkrankung Atemwege, Anosmie)

Geburtsgewicht**: _____ Kopf-/Schädelverletzungen: ☐ ja welche? _____ ☐ nein
(Anschluss < 1500gr)

Vorheriger Kontakt zur Beratungsstelle ☐ ja beschreibe: _____ ☐ nein
(Kinder-/ Jugendpsychiater/Schulpsychologen)

Symptome/Diagnose: _____

Zurzeit Medikamente? ☐ nein

☐ ja Name? _____ warum? _____ seit wann? _____

Name? _____ warum? _____ seit wann? _____

Name? _____ warum? _____ seit wann? _____

Metalteile im oder am Körper ☐ ja ☐ nein
(Piercings, fixe Zahnsperre, Zahnschrauben, Prothesen/ Implantate, Gefäßclips)

Herzschrittmacher ☐ ja ☐ nein Operationen (Herzen, Kopf, Gefäße) ☐ ja ☐ nein

Epilepsie/Krampfanfälle ☐ ja ☐ nein Angst in engen Räumen? ☐ ja ☐ nein

Benötigt Brille*** ☐ ja ☐ nein Tinnitus / Schwerhörigkeit ☐ ja ☐ nein
Starke Fehlsichtigkeit:

sonstige Einschränkungen/Behinderung? ☐ ja welche? _____ ☐ nein

Datum für Vorgespräch: _____ Uhrzeit: _____ Ort: _____

Bemerkungen:

*Kopie letztes Zeugnis mitbringen

**Mutterpass mitbringen

*** ggf. Kontaktlinsen mitbringen

B Informationen über den Studienablauf und Einwilligung

B 1 Elterninfo



Informationen für Eltern „Geruchswahrnehmung und ADHS“

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Standort Kiel
Klinik für Neurochirurgie
Sektion Neuroendokrinologie
Leiter: Prof. Dr. med. Olav Jansen
Schittenhelmstraße 10, 24105 Kiel



Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Standort Kiel
Zentrum für Integrative Psychiatrie ZiP gGmbH
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
und -psychotherapie
Direktorin: Prof. Dr. Lloba Baving
Versuchsleiter: Dipl.-Psych. Dr. Alexander Prehn-Kristensen
Niemannsweg 147, 24105 Kiel

Studienteilnahme „Geruchswahrnehmung bei Kindern mit einer Aufmerksamkeits-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“

Elterninformation

Liebe Eltern,

die folgenden Seiten sollen Sie über die so genannte **Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung**, unser Forschungsziel und den geplanten Ablauf der Studie informieren. Bevor Sie sich für eine Teilnahme Ihres Kindes an der Studie entscheiden, lesen Sie sich bitte dieses Informationsblatt gut durch. Falls etwas nicht verständlich sein sollte, fragen Sie bitte noch einmal nach. Diese Information ist für Sie bestimmt, Sie können sie gerne behalten.

Was ist eine Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung?

Ungefähr 3-5% aller Kinder und Jugendlichen leiden unter einer **Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS)**. Dieses Störungsbild ist durch Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen und Bewegungsunruhe gekennzeichnet. Kinder mit ADHS sind oft schon sehr früh „zappelig“ und können sich schwer über längere Zeit konzentrieren. Viele Kinder und Jugendliche mit einer ADHS fühlen sich außerdem häufig innerlich unruhig und gereizt. Als Ursache wird eine Störung des Gehirnstoffwechsels vermutet.

Ziel der Studie

Nach heutigem Erkenntnisstand besteht bei Menschen mit ADHS eine veränderte Geruchswahrnehmung, was mit der vermuteten Veränderung des Gehirnstoffwechsels zu tun haben könnte. Wir möchten dem Gehirn von ADHS- Betroffenen sowie gesunden Kontrollprobanden bei der Wahrnehmung verschiedener Geruchsstoffe „zusehen“. Dazu benutzen wir in unserer Studie die so genannte funktionelle Kernspintomographie.

Je größer der Kenntnisstand der Hirnforschung wird, umso eher können Krankheiten unter Berücksichtigung dieser Kenntnisse schneller erkannt und besser behandelt werden.



Ein Unternehmen des
Universitätsklinikums
Schleswig-Holstein

Geschäftsführer
Prof. Dr. Jens Scholz
Christa Meyer
Prof. Dr. Fritz Hohagen
Manfred Baxmann

Sitz und Amtsgericht
Kiel 501 HRB 6088
USt-ID: DE 814 172 144
Institutionskennzeichen
260102376

Förde Sparkasse
BLZ 210 501 70
Kto 900 258 67
IBAN DE05 2105
0170 0090 0258 67

1/4

Kooperationspartner der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Was ist eine Kernspintomographie?

Die Kernspintomographie dient zur bildlichen Darstellung des Körpers **ohne Röntgenstrahlen**. Hierbei treffen Radiowellen, die in einem Magnetfeld erzeugt werden, auf den Körper, der die Signale zurückschickt (Echosignale). Die Echosignale werden von einer hochempfindlichen Antenne aufgefangen und im Computer ausgewertet.

Wie wird die Untersuchung durchgeführt?

Die gesamte Untersuchung setzt sich aus **2 Terminen** zusammen. Am ersten Untersuchungstermin **im Zentrum für integrative Psychiatrie (ZIP)** führen wir verschiedene diagnostische Verfahren durch, um herauszufinden, ob Ihr Sohn an unserer Studie teilnehmen kann. Dieser Termin wird ungefähr 2 Stunden dauern. Der 2. Untersuchungstermin besteht aus einer Kernspintomographie-Untersuchung im **UKSH Campus Kiel**, welche ebenfalls ca. 2 Stunden in Anspruch nehmen wird (wobei ihr Sohn nur ca. 45 Minuten im Kernspintomographen liegen wird).

Ablauf einer Kernspintomographie- Untersuchung

Kurz vor Beginn der Kernspintomografie- Messung wird Ihr Sohn gebeten, einige Gerüche danach zu bewerten, wie intensiv und angenehm er diese empfindet. Diese Testung wird ca. 10 Minuten in Anspruch nehmen.

Bei der Untersuchung im Kernspintomographen kann sich Ihr Sohn entspannt auf eine Liege legen. Der Kopf wird hierbei in ein Schaumstoffkissen gebettet, damit es ihm leichter fällt, den Kopf still zu halten. Mit dieser Liege wird er dann langsam in den Kernspintomographen bewegt, der wie eine große Röhre aussieht. In den ersten 5-10 Minuten wird das Gerät auf die eigentliche Messung vorbereitet. In den folgenden 3 x 10 Minuten bearbeitet ihr Sohn eine einfache Aufgabe, wobei ihm mit Hilfe eines Gerätes zur Darbietung von Geruchsstoffen (Olfaktometer) verschiedene Düfte über eine Atemmaske im Kernspintomographen präsentiert werden. Es werden nur angenehme Gerüche sein! Zwischendurch werden immer wieder kleinere Pausen eingelegt. Ihr Sohn wird von der Untersuchung selber nichts merken, abgesehen von den Klopferäuschen des Gerätes. Die Lautstärke der Klopferäusche wird gedämmt durch Ohrstöpsel, die er während der Messung trägt.

Die Vorbereitung der Untersuchung wird einige Zeit in Anspruch nehmen, so dass eine Kernspintomographie-Untersuchung insgesamt ungefähr 2 Stunden dauern wird.

Risiken

Bei der Kernspintomographie-Untersuchung handelt es sich um ein Verfahren, das noch nicht standardmäßig zur Patientenuntersuchung eingesetzt wird. Bei der Untersuchung wird mit starkem Magnetfeldern gearbeitet (bei uns: 3 Tesla). Diese Magnetfelder haben nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft **keine Störungen oder Langzeitschäden** der Gesundheit zur Folge. Röntgenstrahlen werden nicht verwendet. Die Gabe eines Kontrastmittels ist für die Studie **nicht notwendig**.

Bei dieser Untersuchung kann eine krankhafte Veränderung des Hirns gefunden werden, welche das weitere Leben Ihres Sohnes beeinflussen und weitere medizinische Konsequenzen zur Folge haben kann. Wir können vorher nicht ausschließen, dass eine derartige Störung bei Ihrem Sohn vorliegt und sind verpflichtet, Sie darüber nach der Untersuchung in Kenntnis zu setzen.

Wann kann man nicht im Kernspintomographen untersucht werden?

Die Kernspintomographie ist nicht bei allen Menschen anwendbar. Um gesundheitliche Beeinträchtigungen durch die Untersuchung zu vermeiden, möchten wir Sie bitten, die folgenden Fragen durchzulesen. Vergewissern Sie sich, dass Sie alle Fragen mit „nein“ beantworten können.

- | | | | |
|----|---|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. | Wurde bei Ihrem Sohn ein Herzschrittmacher eingepflanzt? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 2. | Befinden sich Metallteile in oder an seinem Körper (z.B. nicht entfernbare Piercings, festsitzende Zahnsperre, Zahnschrauben, metallische Prothesen oder Implantate, Gefäßclips)? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 3. | Wurden Operationen am Herzen, Kopf oder Gefäßen durchgeführt? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 4. | Hat Ihr Sohn oder hat jemand in Ihrer Familie ein Anfallsleiden (Epilepsie/Krampfanfälle)? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 5. | Litt oder leidet Ihr Sohn an Ohrengeräuschen (Tinnitus)? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 6. | Hat Ihr Sohn Angst in engen Räumen? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |

Ist mit Komplikationen zu rechnen?

Die Untersuchung verläuft in der Regel ohne Komplikationen. Sie stellt **kein Risiko** für Ihren Sohn dar, solange er die Sicherheitsbestimmungen einhält

Worauf muss Ihr Sohn vor der Untersuchung achten?

Metallteile, die in das Magnetfeld gelangen, können zu erheblichen Verletzungen führen. Ihr Sohn soll deshalb darauf achten, dass die folgenden Gegenstände vor dem Betreten des Untersuchungsraumes abgelegt werden. Sie werden für Ihren Sohn aufbewahrt.

- Uhr, Brille, Ohrhörer, Ketten, Piercings
- Scheckkarten mit Magnetstreifen (werden sonst gelöscht)
- Metallteile an der Kleidung (z.B. Gürtelschnallen)
- Geldmünzen, Kugelschreiber, Schlüssel und andere Metallteile (z.B. Messer)
- Zahnsperre, Zahnersatz
- Hörgerät

Vertraulichkeit der Unterlagen

Wenn Sie sich entschlossen haben, die Teilnahme Ihres Sohnes an der Studie zu befürworten, möchten wir Sie bitten, eine Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Alle Informationen werden selbstverständlich **streng vertraulich** behandelt. Alle im Rahmen der Studie anfallenden Daten werden nach Studienabschluss **anonym** gespeichert. So lange die Studie noch läuft, liegen die Daten pseudonymisiert, d.h. verschlüsselt vor. Alle Mitarbeitenden unterliegen der **Schweigepflicht**

und der Einhaltung des Datenschutzes. Wenn die Ergebnisse der Studie veröffentlicht werden, ist der Datenschutz in voller Weise gewährleistet.

Können Sie Ihre Einwilligung auch zurückziehen?

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können Ihre Einwilligung zur Teilnahme Ihres Sohnes an der Untersuchung jederzeit ohne Angaben von Gründen zurücknehmen. Das Verhältnis zum behandelnden Arzt/ zur behandelnden Ärztin Ihres Kindes wird hierdurch nicht beeinflusst. Die medizinische Betreuung Ihres Kindes wird durch Ihre Entscheidung in keiner Weise beeinträchtigt.

Aufwandsentschädigung

Ihr Sohn erhält als Aufwandsentschädigung für seine Teilnahme an der Voruntersuchung und Kernspintomographiemessung insgesamt 40 Euro in Form eines Gutscheins (CITTI- Park). Bleibt es bei dem Diagnostiktermin bekommt Ihr Sohn 10 Euro als Dankeschön.

Fahrtkostenerstattung

Die Fahrten zum ZIP und vom ZIP nach Hause bzw. zum UKSH und zurück erstatten wir Ihnen. Fahrten mit dem Auto werden mit 20 Cent je angefahrenen Kilometer verrechnet. Alternativ werden Fahrten mit den öffentlichen Verkehrsmitteln erstattet, bewahren Sie die Belege bitte auf.

Versicherungsschutz

Die Durchführung der Studie fällt unter den Versicherungsschutz des Zentrums für Integrative Psychiatrie (ZIP) gGmbH sowie des Universitätsklinikums Kiel. Vorsorglich wird an dieser Stelle jedoch darauf hingewiesen, dass ein Versicherungsschutz im Rahmen der Teilnahme an dieser Studie nur in solchen Fällen besteht, bei welchen Gesundheitsschäden oder sonstige Beeinträchtigungen auftreten, die auf schuldhaftes Fehlverhalten eines Arztes oder seine Mitarbeiter zurückzuführen sind. Eine Wegeunfallversicherung besteht nur für stationär aufgenommene Patienten, für welche der Transport zwischen dem ZIP und den Gebäuden des Universitätsklinikums Kiel durch das ZIP organisiert wurde.

Wem können Sie weitere Fragen stellen?

Frau Dipl.-Biol. Anna Lorenzen, Zentrum für Integrative Psychiatrie ZIP gGmbH, Tel.: 0431- 9900 8008 (Anna.Lorenzen@uksh.de), ist gern bereit, Ihre Fragen im Zusammenhang mit der Studie zu beantworten, auch jederzeit während des weiteren Studienverlaufs.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

B 2 Kinderinfo



Informationen für Patienten „Geruchswahrnehmung und ADHS“

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Standort Kiel
Klinik für Neurochirurgie
Sektion Neuroradiologie
Leiter: Prof. Dr. med. Olav Jansen
Schittenhelmstraße 10, 24105 Kiel



Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Standort Kiel
Zentrum für Integrative Psychiatrie ZiP gGmbH
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
und -psychotherapie
Direktorin: Prof. Dr. Dr. Lioba Baving
Versuchsleiter: Dipl.-Psych. Dr. Alexander Prehn-Kristensen
Niemannsweg 147, 24105 Kiel

Studienteilnahme „Geruchswahrnehmung bei Kindern mit einer Aufmerksamkeits-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“

Patienteninformation

Hallo!

Wir möchten Dich bei der Studie „Geruchswahrnehmung bei Kindern mit einer Aufmerksamkeits-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“ um Mithilfe bitten. Die folgenden Seiten sollen Dir einen kurzen Eindruck vermitteln, was ADHS ist und wie Ziel und Ablauf der geplanten Studie aussehen. Bevor Du Dich für eine Teilnahme an der Studie entscheidest, lies Dir bitte dieses Informationsblatt gut durch.

Falls etwas nicht verständlich sein sollte, frage bitte noch einmal nach. Diese Information ist für Dich bestimmt, du kannst sie gerne behalten.

Was ist eine Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung?

Bei Dir wurde eine **Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS)** festgestellt. Kinder mit ADHS sind oft schon sehr früh „zappelig“ und können sich nur schwer über längere Zeit konzentrieren. Viele Kinder und Jugendliche fühlen sich außerdem häufig innerlich unruhig und gereizt. Als Ursache von ADHS wird eine Störung des Gehirnstoffwechsels vermutet.

Ziel der Studie

Es gibt Hinweise darauf, dass Menschen mit einer ADHS eine veränderte Geruchswahrnehmung haben, was wohl an dem veränderten Hirnstoffwechsel liegt. Wir möchten in unserer Studie nun untersuchen, was im Gehirn passiert, wenn Kinder und Jugendliche mit und ohne ADHS unterschiedliche Gerüche wahrnehmen. Um das herauszufinden, möchten wir Deinem Gehirn bei der Arbeit „zusehen“. Dazu benutzen wir in unserer Studie die so genannte funktionelle Kernspintomographie.



Ein Unternehmen des
Universitätsklinikums
Schleswig-Holstein

Geschäftsführer
Prof. Dr. Jens Scholz
Christa Meyer
Prof. Dr. Fritz Hohagen
Manfred Baxmann

Sitz und Amtsgericht
Kiel 501 HRB 6088
USt-ID: DE 814 172 144
Institutionskennzeichen
260102376

Förde Sparkasse
BLZ 210 501 70
Kto 900 258 67
IBAN DE05 2105
0170 0090 0258 67

1/4

Kooperationspartner der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Je größer der Kenntnisstand der Hirnforschung wird, umso eher können Krankheiten unter Berücksichtigung dieser Kenntnisse schneller erkannt und besser behandelt werden.

Was ist eine Kernspintomographie?

Die Kernspintomographie dient zur bildlichen Darstellung des Körpers ohne Röntgenstrahlen. Hierbei treffen Radiowellen, die in einem Magnetfeld erzeugt werden, auf den Körper, der die Signale zurückschickt (Echosignale). Die Echosignale werden von einer hochempfindlichen Antenne aufgefangen und im Computer ausgewertet.

Wie wird die Untersuchung durchgeführt?

Die gesamte Untersuchung setzt sich aus 2 Terminen zusammen. Am ersten Untersuchungstermin im **Zentrum für Integrative Psychiatrie (ZIP)** führen wir verschiedene diagnostische Verfahren durch, um herauszufinden, ob Du an unserer Studie teilnehmen kannst. Dieser Termin wird ungefähr 2 Stunden dauern. Der zweite Untersuchungstermin besteht aus einer Kernspintomographie-Untersuchung im **UKSH Campus Kiel**. Diese Untersuchung wird ebenfalls ca. 2 Stunden dauern. Aber keine Sorge, Du wirst nicht 2 Stunden lang im Kernspintomographen liegen, sondern nur 45 Minuten.

Ablauf einer Kernspintomographie-Untersuchung

Kurz vor Beginn der Kernspintomografie-Messung sollst Du einige Gerüche danach bewerten, wie stark und wie angenehm Du sie findest. Diese Testung dauert ca. 10 Minuten.

Bei der Untersuchung im Kernspintomographen kannst Du Dich entspannt auf eine Liege legen. Der Kopf wird hierbei in ein so genanntes Vakuumkissen gebettet, damit es Dir leichter fällt, den Kopf still zu halten. Mit dieser Liege wirst Du dann langsam in den Kernspintomographen bewegt, der wie eine große Röhre aussieht. In den ersten 5-10 Minuten wird das Gerät auf die eigentliche Messung vorbereitet. In den folgenden 3 x 10 Minuten bearbeitest Du dann eine einfache Aufgabe, wobei Du über eine Atemmaske verschiedene Düfte einatmen und bewerten sollst. Es werden nur angenehme Gerüche sein!

Du wirst von der Untersuchung selber nichts merken, abgesehen von den Klopfgeräuschen des Gerätes. Die Lautstärke der Klopfgeräusche wird durch Ohrstöpsel gedämmt, welche Du während der Messung trägst.

Die Vorbereitung der Untersuchung wird einige Zeit in Anspruch nehmen, so dass eine Kernspintomographie-Untersuchung insgesamt ungefähr 2 Stunden dauern wird.

Risiken

Bei der Kernspintomographie handelt es sich um ein neues Verfahren, das noch nicht standardmäßig zur Patientenuntersuchung eingesetzt wird. Bei der Untersuchung wird mit starken Magnetfeldern gearbeitet. Diese Magnetfelder haben nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft keine Störungen oder Langzeitschäden der Gesundheit zur Folge. Röntgenstrahlen werden nicht verwendet. Die Gabe eines Kontrastmittels ist für die Studie **nicht** notwendig.

Bei dieser Untersuchung kann eine krankhafte Veränderung des Hirns gefunden werden, welche Dein weiteres Leben beeinflussen und weitere medizinische Konsequenzen zur Folge haben kann. Wir können vorher nicht ausschließen, dass eine derartige Störung bei Dir vorliegt und sind verpflichtet, Dich und Deine Eltern darüber nach der Untersuchung in Kenntnis zu setzen.

Wann kann man nicht im Kernspintomographen untersucht werden?

Die Kernspintomographie ist nicht bei allen Menschen anwendbar. Um gesundheitliche Beeinträchtigungen durch die Untersuchung zu vermeiden, möchten wir Dich bitten, die folgenden Fragen durchzulesen. Vergewissere Dich, dass Du alle Fragen mit „nein“ beantworten kannst.

- | | | | |
|----|---|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. | Wurde bei Dir ein Herzschrittmacher eingepflanzt? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 2. | Befinden sich Metallteile in oder an Deinem Körper (z.B. nicht entfernbarer Piercing, festsitzende Zahnsperre, Zahnschrauben, metallische Prothesen oder Implantate, Gefäßclips)? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 3. | Wurden Operationen am Herzen, Kopf oder Gefäßen durchgeführt? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 4. | Hast Du oder hat jemand in Deiner Familie ein Anfallsleiden (Epilepsie/Krampfanfälle)? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 5. | Litt oder leidest Du an Ohrengeräuschen (Tinnitus)? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 6. | Hast Du Angst in engen Räumen? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |

Ist mit Komplikationen zu rechnen?

Die Untersuchung verläuft in der Regel ohne Komplikationen. Sie stellt kein Risiko für Dich dar, solange Du die Sicherheitsbestimmungen einhältst.

Worauf musst Du vor der Untersuchung achten?

Metallteile, die in das Magnetfeld gelangen, können zu erheblichen Verletzungen führen. Achte bitte deshalb darauf, dass Du die folgenden Gegenstände vor dem Betreten des Untersuchungsraumes ablegst. Sie werden für Dich in einem Schränkchen aufbewahrt.

- Uhr, Brille, Ohrringe, Ketten, Piercing
- Bankkarten mit Magnetstreifen (werden sonst gelöscht)
- Metallteile an der Kleidung (z.B. Gürtelschnallen)
- Geldmünzen, Kugelschreiber, Schlüssel und andere Metallteile (z.B. Messer)
- Zahnsperre, Zahnersatz
- Hörgerät

Vertraulichkeit der Unterlagen

Wenn Du Dich entschlossen hast, an der Studie teilzunehmen, wirst Du gebeten, eine Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Alle Informationen werden selbstverständlich **streng vertraulich** behandelt. Alle im Rahmen der Studie anfallenden Daten werden nur in anonymisierter Form weitergegeben, d.h. ohne Namen und Adresse. Alle Mitarbeitenden unterliegen der Schweigepflicht und der Einhaltung des Datenschutzes. Wenn die Ergebnisse der Studie veröffentlicht werden, ist der Datenschutz in voller Weise gewährleistet.

Kannst Du Deine Einwilligung auch zurückziehen?

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Du kannst deine Einwilligung zurücknehmen und Deine Teilnahme an der Untersuchung jederzeit ohne Angaben von Gründen abbrechen.

Aufwandsentschädigung

Für Deine Teilnahme erhältst Du als Dankeschön 40 Euro in Form eines Gutscheins (CITTI Park-Einkaufscenter).

Versicherungsschutz

Die Durchführung der Studie fällt unter den Versicherungsschutz des Zentrums für Integrative Psychiatrie (ZIP) gGmbH sowie des Universitätsklinikums Kiel. Vorsorglich wird an dieser Stelle jedoch darauf hingewiesen, dass ein Versicherungsschutz im Rahmen der Teilnahme an dieser Studie nur in solchen Fällen besteht, bei welchen Gesundheitsschäden oder sonstige Beeinträchtigungen auftreten, die auf schuldhaftes Fehlverhalten eines Arztes oder seine Mitarbeiter zurückzuführen sind. Eine Wegeunfallversicherung besteht nur für stationär aufgenommene Patienten, für welche der Transport zwischen dem ZIP und den Gebäuden des Universitätsklinikums Kiel durch das ZIP organisiert wurde.

Wem kannst Du weitere Fragen stellen?

Frau Dipl.-Biol. Anna Lorenzen, Zentrum für Integrative Psychiatrie ZIP gGmbH, Tel.: 0431- 9900 8008 (Anna.Lorenzen@uksh.de), ist gern bereit, deine Fragen im Zusammenhang mit der Studie zu beantworten, auch jederzeit während des weiteren Studienverlaufs.

Vielen Dank für Deine Unterstützung!

B 3 Einwilligung der Eltern

Einverständniserklärung der Eltern „Geruchswahrnehmung und ADHS“

ZP Zentrum für
Integrative Psychiatrie

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Standort Kiel
Klinik für Neurochirurgie
Sektion Neuroradiologie
Leiter: Prof. Dr. med. Olav Jansen
Schlittenhelmstraße 10, 24105 Kiel



Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Standort Kiel
Zentrum für Integrative Psychiatrie ZIP gGmbH
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
und -psychotherapie
Direktorin: Prof. Dr. Dr. Uloa Baving
Versuchsleiter: Dipl.-Psych. Dr. Alexander Prehn-Kristensen
Niemannsweg 147, 24105 Kiel

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Studienteilnahme „Geruchswahrnehmung bei Kindern mit einer Aufmerksamkeits-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“

Vor- und Nachname beider Sorgeberechtigter _____

Anschriften _____

Wir sind ausreichend in mündlicher und schriftlicher Form über die Ziele und Methoden, die möglichen Risiken und den Nutzen der Studie informiert worden. Wir haben die Elterninformationen gelesen und den Inhalt verstanden. Wir hatten ausreichend Gelegenheit, die Studie mit dem Versuchsleiter zu besprechen und Fragen zu stellen. Alle unsere Fragen und Bedenken wurden zu unserer Zufriedenheit beantwortet.

Wir wissen, dass die Studienteilnahme freiwillig ist und dass wir jederzeit ohne Angabe von Gründen die Zusage zur Teilnahme zurückziehen können und unserem Sohn daraus keine Nachteile entstehen. Alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden strikt vertraulich gemäß dem Datenschutz behandelt. Eine wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimmen wir zu. Wir geben hiermit unsere freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie. Eine Kopie dieser Einwilligung sowie der Elterninformationen haben wir erhalten.

Bezüglich der Aufwandsentschädigung bestätigen wir, dass wir für die steuerlichen Belange eigenverantwortlich Sorge tragen.

Datum _____ Unterschrift Sorgeberechtigter* _____

Datum _____ Unterschrift Sorgeberechtigter* _____

Ich habe heute Frau _____ und Herrn _____ aufgrund der vorliegenden Unterlagen (Elterninformation) über die Studie „Geruchswahrnehmung bei Kindern mit einer Aufmerksamkeits-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“ in obigem Sinne aufgeklärt.

Datum _____

Unterschrift des Arztes _____

*Grundsätzlich sollten beide Elternteile unterschreiben. Liegt die Unterschrift nur eines Elternteils vor, so versichert die/der Unterzeichnende zugleich, dass er/sie im Einverständnis mit dem anderen Elternteil handelt oder dass er/sie das alleinige Sorgerecht für das Kind hat.



Ein Unternehmen des
Universitätsklinikums
Schleswig-Holstein

Geschäftsführer
Prof. Dr. Jens Scholz
Christa Meyer
Prof. Dr. Fritz
Hohagen
Manfred Baxmann

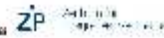
Sitz und Amtsgericht
Kiel SO1 HRB 6088
USt-ID: DE 814 172
144
Institutionskennzeichen
260102376

Förde Sparkasse
BLZ 210 501
70
Kto 900 258 67
IBAN DE05 1/2
2105
0170 0090
0258 67

Kooperationspartner der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

B4 Einwilligung des Kindes

Einverständniserklärung des Probanden „Geruchswahrnehmung und ADHS“



Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Standort Kiel
Klinik für Neurochirurgie
Sektion Neuroradiologie
Leiter: Prof. Dr. med. Olav Jansen
Schlittenhelmstraße 10, 24105 Kiel



Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Standort Kiel
Zentrum für Integrative Psychiatrie ZIP gGmbH
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
und -psychotherapie
Direktorin: Prof. Dr. Dr. Lioba Baving
Versuchsleiter: Dipl.-Psych. Dr. Alexander Pohn-Kristensen
Niemannsweg 147, 24105 Kiel

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Studienteilnahme „Geruchswahrnehmung bei Kindern mit einer Aufmerksamkeits-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“

Vor- und Nachname des Probanden

Anschrift

Ich bin ausreichend in mündlicher und schriftlicher Form über die Ziele und Methoden, die möglichen Risiken und den Nutzen der Studie informiert worden. Ich habe die Probandeninformationen gelesen und den Inhalt verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, die Studie mit dem Versuchsleiter zu besprechen und Fragen zu stellen. Alle meine Fragen und Bedenken wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich weiß, dass die Studienteilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen die Zusage zur Teilnahme zurückziehen kann und mir daraus keine Nachteile entstehen. Alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden strikt vertraulich gemäß dem Datenschutz behandelt. Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu. Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie. Eine Kopie dieser Einwilligung sowie der Probandeninformationen habe ich erhalten.

Datum

Unterschrift Proband

Ich habe heute _____ aufgrund der vorliegenden Unterlagen (Probandeninformation) über die Studie „Geruchswahrnehmung bei Kindern mit einer Aufmerksamkeits-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“ in obigem Sinne aufgeklärt.

Datum

Unterschrift des Arztes



Ein Unternehmen des
Universitätsklinikums
Schleswig-Holstein

Geschäftsführer
Prof. Dr. Jens Scholz
Christa Meyer
Prof. Dr. Fritz
Hohagen
Manfred Baxmann

Sitz und Amtsgericht
Kiel 501 HRB 6088
USt-ID: DE 814 172
144
Institutionskennzeichen
260102376

Förde Sparkasse
BLZ 210 501
70
Kto 900 258 67
IBAN DE05
2105
0170 0090
0258 67

1/1

Kooperationspartner der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

C MRT Tauglichkeit, Checkliste und Instruktionen

C 1 Fragebogen zur MRT-Tauglichkeit

Fragebogen Untersuchung Proband - funktionelle Kernspintomographie -

Universitätsklinikum Kiel
Klinik für Neurochirurgie
Sektion Neuroradiologie
Leiter: Prof. Dr. med. Olav
Jansen
Schiffenhelmstraße 10
24105 Kiel



Zentrum für Integrative Psychiatrie - ZIP gGmbH -
Niemannsweg 147 - D-24105 Kiel
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie
Direktorin: Prof. Dr. Dr. Lioba Baving
Versuchsleiter: Dipl.-Psych. Dr. Alexander Prehn

ZIP Zentrum für
Integrative Psychiatrie

Studie „Geruchswahrnehmung bei Kindern mit einer Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“

Fragebogen zur Kernspintomographie-Untersuchung

Name des Teilnehmers: _____

Geburtsdatum: _____ Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg

Beantworten Sie bitte folgende Fragen zu möglichen Gegenanzeigen für eine Teilnahme Ihres Sohnes an den Untersuchungen:

1. Wurde bei Ihrem Sohn ein Herzschrittmacher eingepflanzt? ☐ ja ☐ nein
2. Befinden sich Metallteile in oder an seinem Körper (z.B. nicht entfernbare Piercings, festsitzende Zahnsperre, Zahnschrauben, metallische Prothesen oder Implantate, Gefäßclips)? ☐ ja ☐ nein
3. Wurden Operationen am Herzen, Kopf oder Gefäßen durchgeführt? ☐ ja ☐ nein
4. Hat Ihr Sohn oder hat jemand in Ihrer Familie ein Anfallsleiden (Epilepsie/Krampfanfälle)? ☐ ja ☐ nein
5. Litt oder leidet Ihr Sohn an Ohrengeräuschen (Tinnitus)? ☐ ja ☐ nein
6. Hat Ihr Sohn Angst in engen Räumen? ☐ ja ☐ nein

Beantworten Sie bitte folgende für unsere Untersuchungen wichtigen Fragen:

1. Ist Ihr Sohn Brillenträger? ☐ ja ☐ nein
2. Trägt Ihr Sohn Kontaktlinsen? ☐ ja ☐ nein
3. Hat Ihr Sohn Hörprobleme? ☐ ja ☐ nein
4. Hat Ihr Sohn eine Tätowierung? ☐ ja ☐ nein

Wir erklären hiermit, dass wir alle Fragen wahrheitsgemäß beantwortet haben.

Datum

Unterschrift eines Sorgeberechtigten

Datum

Unterschrift Proband

C 2 MRT-Checkliste

Checkliste Proband – funktionelle Kernspintomographie -

Universitätsklinikum Kiel
Klinik für Neurochirurgie
Sektion Neuroradiologie
Leiter: Prof. Dr. med. Olav
Jansen
Schiffenhelmstraße 10
24105 Kiel



Zentrum für Integrative Psychiatrie - ZIP gGmbH -
Niemannsweg 147 - D-24105 Kiel
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie
Direktorin: Prof. Dr. Dr. Lioba Baving
Versuchsleiter: Dipl.-Psych. Dr. Alexander Prehn

ZIP | Zentrum für Integrative Psychiatrie
Funktionelle Kernspintomographie

Studie „Geruchswahrnehmung bei Kindern mit einer
Aufmerksamkeits-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“

Checkliste

Die folgenden Punkte können bei Kernspintomographie-Untersuchungen gefährlich sein
oder die Untersuchung durch Artefakte stören.

Bitte gebe an, ob sich eines der Dinge aktuell in oder an Deinem Körper befindet:

Im/am Körper

Zahnspange	ja	nein
Schmuck (Ringe, Ketten, Piercing)	ja	nein
Brille	ja	nein
Haargel	ja	nein
Make-up oder Eye-liner	ja	nein

In/an der Kleidung

Portemonnaie	ja	nein
Uhr	ja	nein
Schlüssel	ja	nein
Lose Metallteile (z.B. Feuerzeug, Münzen, Messer)	ja	nein
Große Metallteile an der Kleidung (z.B. Gürtelschnalle)	ja	nein
Speichermedien oder Elektronik (Handy, Bankkarten, USB-Stick)	ja	nein

Ich bestätige, dass ich alle Angaben nach bestem Wissen gemacht habe.

Vorname: _____ Nachname: _____

Datum

Unterschrift Proband

C3 Instruktionen zum MRT-Paradigma



Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Standort Kiel
Klinik für Neurochirurgie
Sektion Neuroradiologie
Leiter: Prof. Dr. med. Olav Jansen
Schittenhelmstraße 10, 24105 Kiel



Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Standort Kiel
Zentrum für Integrative Psychiatrie ZIP gGmbH
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
und -psychotherapie
Direktorin: Prof. Dr. Dr. Ulloba Baving
Versuchsleiter: Dipl.-Psych. Dr. Alexander Prehn-Kristensen
Niemannsweg 147, 24105 Kiel

Informationen zur Untersuchung

Wir bedanken uns für Deine Teilnahme an dieser Studie! Im Folgenden wirst Du über den genauen Ablauf und über die Dinge informiert, auf die Du während der Untersuchung achten sollst.

Dies ist das MRT- Gerät





Hinweis

Während Du im MRT- Gerät, liegst wirst Du von uns, den Versuchsleitern, durch eine Sichtscheibe gesehen und über eine Gegensprechanlage gehört. Im MRT- Gerät ist ein **Mikrofon** angebracht, über welches Du mit uns sprechen kannst. Unsere Stimmen wirst Du über **Kopfhörer** hören. Es wird Dir ein **Klingelknopf** in Handnähe an die Kleidung geheftet, welchen Du bei Bedarf drücken kannst. Wir nehmen dann sofort Kontakt zu Dir auf!

Vorbereitung

Bevor die Untersuchung im MRT- Gerät beginnt, werden wir mit Dir die Aufgaben am Computer einüben, so dass Du ganz genau Bescheid weißt, was zu tun ist. Anschließend wirst Du mit den Gerüchen vertraut gemacht, welche Du später im MRT- Gerät riechen wirst. Du sollst uns dann sagen, wie stark und wie angenehm Du die Gerüche findest.

Dann geht es los:

Für die Untersuchung im MRT nimmst Du auf einer Liege entspannt Platz. Du erhältst Ohrstöpsel und Kopfhörer, welche das Klopfgeräusch abdämpfen. Du wirst uns trotzdem noch gut über die Sprechanlage hören können. Suche Dir eine entspannte Liegeposition, denn Du sollst Dich während der Messung so wenig wie möglich bewegen! Diese Liegeposition solltest Du über die gesamte Untersuchung hinweg beibehalten.

Wir werden Dir eine Atemmaske aufsetzen, über welche Du dann die verschiedenen Gerüche wahrnehmen kannst. Außerdem wirst Du eine Schwimmbrille tragen, da die Atemmaske nicht alle Gerüche von Deinen Augen abschirmen kann. In der Hand wirst Du ein Tastendruckgerät (Maus) halten, um während des Ablaufs Antworten geben zu können.

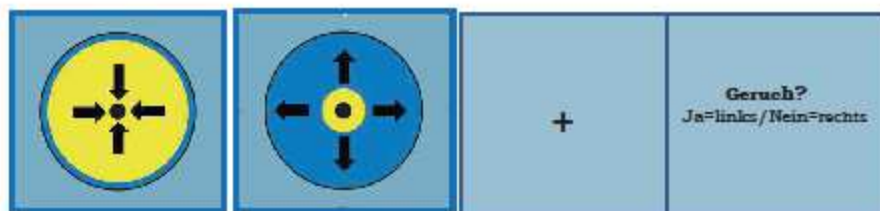


Zum Schluss wird Dir eine Vorrichtung (eine Art Ritterhelm) über den Kopf gefahren, an welchem ein Bildschirm angebracht ist. Zusammen mit der Kopfvorrichtung wirst Du bis zum Oberkörper in das MRT- Gerät gefahren.

Geruchswahrnehmung 1. Teil

Bevor die erste Messung losgeht müssen noch einige Einstellungen an dem MRT- Gerät gemacht werden. Hierbei wirst Du schon das pulsierende Geräusch der MRT- Magneten hören. Dies wird allerdings nur wenige Minuten dauern. Bitte bleibe entspannt und ruhig liegen. Sobald die richtige Untersuchung beginnt, melden wir uns über die Sprechanlage wieder.

Während des Geruchsexperimentes wirst Du in regelmäßigen Abständen bestimmte Gerüche wahrnehmen. Damit Du weißt, wann ein Geruch kommt, siehst Du folgende Darstellung auf dem Bildschirm:



Ausatmen	Geruch einatmen	Kreuz betrachten	Antwort
Ball wird kleiner	Ball wird größer	ca. 2- 8 Sekunden	3 Sekunden
1,5 Sekunden	1,5 Sekunden		

Während der Ball **kleiner wird, sollst Du ausatmen**. Hierfür hast Du 1,5 Sekunden Zeit.

Während der Ball wieder **größer wird, sollst Du einatmen**. Hierfür hast Du ebenfalls 1,5 Sekunden Zeit. Bitte versuche ruhig aus- und einzuatmen und Dich dabei so wenig wie möglich zu bewegen.

Nach einigen Sekunden siehst Du die Frage „Geruch?“ auf dem Bildschirm: Deine Aufgabe ist es nun, zu entscheiden, ob Du einen Geruch wahrgenommen hast oder nicht. Wenn „**Ja**“ drücke mit dem Zeigefinger die **linke Maustaste**, wenn „**Nein**“ drücke mit dem Mittelfinger die **rechte Maustaste**. Du hast **3 Sekunden Zeit**, um die Antwort zu geben. Bitte antworte so schnell wie möglich! Sobald Du gedrückt hast verschwindet der Fragebildschirm. Hast Du nicht rechtzeitig geantwortet erscheint ein „!“ (das soll nicht passieren). In der Zeit zwischen den Gerüchen und dem Fragebildschirm siehst Du ein **Kreuz** in der Mitte des Bildschirms. Dieses sollst Du betrachten, solange es auf dem Bildschirm zu sehen ist. Diese erste Messung dauert insgesamt ca. **8 Minuten**.

Zwischenmessung

Nachdem Du diesen ersten Teil des Geruchexperimentes geschafft hast, folgt eine kurze Aufnahme Deiner Hirnstruktur. Diese Messung wird ca. **5 Minuten** dauern. Dabei wirst Du dumpfe, unregelmäßige Geräusche des MRT- Gerätes hören. Hier sollst Du wieder ruhig liegen bleiben und Dich entspannen.



Geruchswahrnehmung 2. Teil

Der zweite Teil des Geruchsexperimentes wird genauso wie der erste Teil ablaufen. Das heißt, Du wirst nun schon genug Erfahrung gesammelt haben und weißt, was auf Dich zukommt. Dieser Teil dauert wieder ca. **8 Minuten**.

Zwischenmessung

Nachdem Du auch den 2. Teil des Geruchsexperimentes geschafft hast, folgt wieder eine kurze Messung Deiner Hirnstruktur. Hierbei bleibe ruhig liegen und entspanne Dich.

Geruchswahrnehmung 3. Teil

Der dritte Teil des Geruchsexperimentes wird genauso ablaufen, wie schon der erste und der zweite Teil. Dieser Durchgang dauert ebenfalls **8 Minuten**. Danach holen wir Dich aus dem MRT- Gerät und Du bekommst Deine Belohnung!

Nochmal zu Übersicht:

Übung am Computer

Bewertung der Gerüche

Im MRT- Gerät:

1. Teil Geruchsexperiment

Zwischenmessung

2. Teil Geruchsexperiment

Zwischenmessung

3. Teil Geruchsexperiment

Geschafft!

Falls Du mal auf die Toilette musst, bitte warte immer bis ein Teil des Experimentes abgeschlossen ist. Wir können Dich gern zwischendurch rausholen!

Bitte bleibe die ganze Zeit während der Messungen so ruhig wie möglich liegen! Schon kleine Kopfbewegungen können die Daten unbrauchbar machen. Dies betrifft auch Bewegungen der Arme und der Beine.

Wenn Du schön ruhig liegen bleibst, bekommst Du eine kleine Extrabelohnung!

Wir wünschen Dir viel Spaß! 😊

D Fragebogen zur Erhebung des Pubertätsstatus

Pubertätsstatus Studie Geruch: Eltern

In der Pubertät verändert sich der Körper, wir werden langsam erwachsen. Diese Veränderungen können bei jedem Menschen zu einem anderen Zeitpunkt auftreten. Mit der Pubertät verändert sich nicht nur der Körper, es finden auch hormonelle Veränderungen statt, die das Verhalten beeinflussen. Deshalb ist es für uns wichtig, zu wissen, ob sich Ihr Sohn schon in der Pubertät befindet. Bitte kreuzen Sie die entsprechende Antwort an.

In der Pubertät bekommt man Haare unter den Achseln und im Schambereich. Hat bei Ihrem Sohn das Wachsen der Haare an den genannten Stellen schon begonnen?

- ☐ Hat noch nicht begonnen
- ☐ Fängt langsam an.
- ☐ Hat auf jeden Fall schon angefangen.
- ☐ Seine Körperbehaarung entspricht schon der eines erwachsenen Mannes.

Hat bei Ihrem Sohn das Wachsen der Barthaare bereits begonnen?

- ☐ Hat noch nicht begonnen.
- ☐ Ja, ein paar Barthaare wachsen an vereinzelten Stellen.
- ☐ Ja, viele Barthaare wachsen an mehreren Stellen.
- ☐ Ihm wächst ein richtiger Bart wie bei einem erwachsenen Mann.

In der Pubertät kommen Jungen in den Stimmbruch. Ihre Stimme wird langsam tiefer. In der Übergangsphase ändert sich dabei die Stimmlage manchmal ganz unerwartet. Hat sich die Stimme Ihres Sohnes schon verändert?

- ☐ Seine Stimme hat sich noch nicht verändert.
- ☐ Seine Stimme hat sich etwas verändert.
- ☐ Seine Stimme hat sich deutlich verändert.
- ☐ Er hat den Stimmbruch schon hinter sich. Seine Stimme entspricht der eines erwachsenen Mannes.

In der Pubertät setzt auch die Schweißbildung vermehrt ein.

Muss Ihr Sohn schon ein Deo benutzen, um Schweißgeruch zu vermeiden?

- ☐ Nein
- ☐ Ja

E Übersicht über die beschädigten MRT-Volumina

Studienteilnehmer	Volumina 1.Durchgang	Volumina 2.Durchgang	Volumina 3.Durchgang
18p	92		23, 79
29p	182		43, 87
31p			94
35p	147		
48p	51, 113		120, 133,136,159,162
57k	82,83,84	182	
70k	159, 182		143

F Ergebnistabellen der separaten PPI-Analysen für Patienten und Probanden

Ergebnisse der PPI-Analyse unter der Bedingung PEA bei den Patienten

Konnektivität	Region	Hemisphäre	Koordinaten			k	t	p	P (FWE)
			x	y	z				
positiv	Frontales Operculum	R	44	10	26	181	5.94	0.000	0.827*
	Precuneus	L	-2	-72	44	979	5.55	0.000	0.983*
			14	-72	44		5.29	0.000	0.977*
	Pulvinar	R	22	-18	12	160	5.28	0.000	0.978
			20	-26	12		4.44	0.000	1.000
	Pulvinar	L	-16	-18	14	75	5.21	0.000	0.984
			-24	-18	12		3.72	0.001	1.000
	IFG	L	-44	36	20	398	5.18	0.000	0.986*
			-46	24	14		4.95	0.000	0.996
	Gyrus angularis	L	-44	28	30	65	5.10	0.000	0.991
			-40	24	36		3.47	0.002	0.996
	SMG		-54	-40	50		4.00	0.001	1.000
	Hirnstamm	R	4	-34	-14	244	4.95	0.000	0.996*
	SN		12	-32	-18		4.63	0.000	1.000*
	Gyrus präcentralis	R	36	-8	36	247	4.92	0.001	0.997*
			34	-2	46		4.60	0.000	1.000*
			42	-2	40		4.16	0.001	1.000*
	SN	R	18	-22	-12	29	4.79	0.000	0.999
	SMG	R	60	-40	36	793	4.79	0.000	0.999*
			58	-44	26		4.68	0.000	1.000
	ACC	R	8	12	36	662	4.50	0.001	1.000*
			12	-4	54		4.37	0.000	1.000
	Insula	L	-54	10	-2	321	4.47	0.000	1.000
			-38	16	4		4.39	0.000	1.000
	Cerebellum	R	6	-78	-26	26	4.26	0.000	1.000
	SFG	R	22	40	30	357	4.22	0.000	1.000
			24	34	36		4.21	0.001	1.000
	Hippokampus	L	-22	-28	-6	27	3.98	0.001	1.000
	Insula	R	40	2	-10	49	3.82	0.001	1.000
	PCC	R	10	-38	42	47	3.74	0.001	1.000

Ergebnisse der PPI-Analyse unter der Bedingung PEA bei den Probanden

Konnektivität	Region	Hemisphäre	Koordinaten			k	t	p	P (FWE)
			x	y	z				
positiv	-		-24	34	22	22	5.40	0.000	0.970
	Precuneus	L	-4	-78	48	92	4.87	0.000	0.999
			-8	-72	58		3.54	0.002	1.000
	MFG	L	-34	54	16	37	4.53	0.000	1.000
			-42	50	18		3.54	0.002	1.000
	SFG	R	22	58	-4	20	3.55	0.002	1.000
negativ	SMG	L	-50	-36	46	32	5.00	0.000	0.997
	Insula	L	-44	2	0	75	4.64	0.000	1.000

Ergebnisse der PPI-Analyse unter der Bedingung Menthol bei den Patienten

Konnektivität	Region	Hemisphäre	Koordinaten			k	t	p	P (FWE)
			x	y	z				
positiv	Temporal Pol	L	-42	16	-14	116	5.27	0.000	0.955*
	OFC		-4	-78	48	42	4.64	0.000	0.999
	SFG		-22	50	38		5.11	0.000	0.977
	SFGmedial	L	-12	62	2	167	4.82	0.000	0.995
	ACC		6	53	6		3.81	0.001	1.000
	Precuneus	L	-16	-40	66	275	4.71	0.000	0.998
	Posteriores	R	2	-42	32	115	4.25	0.000	1.000
	Cingulum								
	ACC	R	6	40	18	134	4.16	0.001	1.000
	Precuneus	L	-4	-48	18	112	4.10	0.001	1.000
negativ	Pallidum	R	22	-2	-6	21	5.80	0.000	0.810
	Insula	R	46	-4	20	39	4.25	0.000	1.000

Ergebnisse der PPI-Analyse unter der Bedingung Menthol bei den Probanden

Kontrast	Region	Hemisphäre	Koordinaten			k	t	p	P (FWE)
			x	y	z				
		R	16	-30	-8	76	5.32	0.000	0.953
	Hippokampus/PHG		20	-26	-14		4.90	0.000	0.995
	Gyrus lingualis	L	-18	-80	-2	28	4.32	0.000	1.000
	PHG	L	-18	-30	-10	24	4.14	0.000	1.000
	Gyrus rectus	R	2	16	-6	45	4.09	0.001	1.000
	Temporal Pol	L	-38	12	-20	26	4.03	0.001	1.000

Publikation

Lorenzen A, Scholz-Hehn D, Wiesner CD, Wolff S, Bergmann TO, van Eimeren T, Lentfer L, Baving L, Prehn-Kristensen A. (2016) Chemosensory processing in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Psychiat Res*, 76, 121-127.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass die Abhandlung – abgesehen von der Beratung durch meine Betreuerin/meinen Betreuer – nach Inhalt und Form die eigene Arbeit ist. Die Inanspruchnahme fremder Hilfen habe ich aufgeführt sowie die wörtlich oder inhaltlich aus anderen Quellen entnommenen Stellen als solche gekennzeichnet.

Die Arbeit wurde weder ganz noch zum Teil einer anderen Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegt. Ferner erkläre ich, dass ich bis zum heutigen Tage weder an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel noch an einer anderen Hochschule ein Promotionsverfahren endgültig nicht bestanden habe oder mich in einem entsprechenden Verfahren befinde oder befunden habe.

Folgende Teile der vorliegenden Arbeit wurden in Form von Artikeln in internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht bzw. zur Veröffentlichung eingereicht:

Lorenzen A, Scholz-Hehn D, Wiesner CD, Wolff S, Bergmann TO, van Eimeren T, Lentfer L, Baving L, Prehn-Kristensen A. (2016) Chemosensory processing in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Psychiat Res, 76, 121-127.

Diese Arbeit ist unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft entstanden.

Tübingen, den 29.03.2016

Anna Lorenzen